Aus dem Fachbereich Gastroenterologie der Medizinischen Klinik
Chefarzt: Professor Dr. K. P. Maier
der Städtischen Krankenanstalten Esslingen am Neckar
und
der Abteilung Innere Medizin I
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. W. Dölle
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

Ätiologie und Klinik der Leberzirrhose - Untersuchungen an altersdifferenten Patientenkollektiven -

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
BIRGIT STEIMER
aus Nellingen

1986

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543903_0081

Aus dem Fachbereich Gastroenterologie der Medizinischen Klinik
Chefarzt: Professor Dr. K. P. Maier
der Städtischen Krankenanstalten Esslingen am Neckar
und
der Abteilung Innere Medizin I
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. W. Dölle
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

Ätiologie und Klinik der Leberzirrhose - Untersuchungen an altersdifferenten Patientenkollektiven -

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
BIRGIT STEIMER
aus Nellingen

1986

Dekan: Professor Dr. W. Schulte
1. Berichterstatter: Professor Dr. K. P. Maier
2. Berichterstatter: Professor Dr. A. Jedrychowski

Druck: Zeeb-Druck, Tübingen 7 (Hagelloch)

Meinen Eltern gewidmet

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
1.) EINFÜHRUNG	1
2.) PATIENTEN UND METHODE	4
2.1. Patienten	4
2.2. Analysierte Daten	7
2.3. Statistik	9
3.) ERGEBNISSE	1o
3.1. Anamnestische Daten	1o
3.2. Klinische Befunde	13
3.3. Laborchemische Befunde	21
3.4. Immunologische Befunde	35
3.5. Sonstige Befunde und Untersuchungen	35
4.) DISKUSSION	41
5.) ZUSAMMENFASSUNG	6o
6.) LITERATUR	63
7.) DANK	72
8.) LEBENSLAUF	73

1. EINFÜHRUNG

Die Leberzirrhose ist in den letzten Jahren zu einer weltweiten Krankheit mit wachsender sozial-medizinischer Bedeutung geworden.
Die Erkrankung ist die dritthäufigste Todesursache bei Männern in den USA (54). In der Bundesrepublik Deutschland verstarben nach Angaben des Statistischen Bundesamtes Wiesbaden allein 1977 über 16.000 Menschen an den Folgen einer Leberzirrhose (15).
Vor allem die Zirrhosemortalität bei jungen Männern nimmt erheblich zu: Sie stieg in den Jahren 1961-1975 bei Männern im Alter zwischen 25 und 30 Jahren um das zehnfache (4).
Diese Zahlen werfen die Frage nach der Ursache für die Zunahme der Zirrhosehäufigkeit auf. Bode (3) führt diese vor allem auf einen übermäßigen Alkoholkonsum zurück. Auch Kulpe (22) zeigt einen direkten Zusammenhang zwischen Alkoholverbrauch pro Person/Jahr und Zirrhosemortalität auf: 1953 betrug der Verbrauch an reinem Alkohol 4,3 l/Person, 5.248 Menschen starben im selben Jahr an Leberzirrhose. 1969 belief sich der Alkoholverbrauch auf 10,6 l/Person/Jahr, 14.865 Sterbefälle an Zirrhose waren zu verzeichnen. 1978 schließlich verstarben 16.949 Menschen an Leberzirrhose bei einem durchschnittlichen Alkoholverbrauch von 12,0 l/Person/Jahr.
Smith (48) setzt die Zirrhosemortalität Mitte der 70 Jahre in Beziehung zum Alkoholkonsum der Bevölkerung in verschiedenen Ländern:

	Alkoholverbrauch in Liter reinen Alkohols pro Person/Jahr	Todesfälle an Leberzirrhose pro 1oo.ooo Einwohner über 2o Jahre
Frankreich	24,66	51,7
Italien	18,oo	3o,5
Österreich	14,47	38,5
Deutschland	13,63	29,o
Großbritannien	7,66	4,1
Niederlande	6,19	5,7
Finnland	4,16	5,4

Neben Alkohol kommen aber noch eine Vielzahl anderer Ursachen für die Entstehung einer Zirrhose in Betracht:

Virushepatitiden
Obstruktive Gallenwegserkrankungen
Vasculäre Ursachen
Autoimmunprozesse
Stoffwechselstörungen (auch angeborene)
Medikamente
Ätiologisch ungeklärte Zirrhosen (kryptogene Zirrhosen).

Virushepatitiden, Gallenwegserkrankungen und kryptogene Zirrhosen stehen neben Alkohol mit an der Spitze der Krankheitsursachen, wenn auch in einzelnen Studien zum Teil beträchtliche Unterschiede in der prozentualen Aufteilung bestehen:
In einer Untersuchung von Péquignot von 1961 (38) war in 83 % Alkohol und in 3,6 % eine Hepatitis Zirrhoseursache. Martini ($_{3o}$) gab dagegen in seiner Studie von 1961 eine alkoholische Ätiologie bei 45 % an. Eine Hepatitis war in 27 % die Ursache. 21 % der Zirrhosen wurden als kryptogen eingestuft.

Seit diesen Resultaten sind jedoch zahlreiche neue, hauptsächlich immunologische Untersuchungsverfahren in die Klinik eingeführt worden. Diese gestatten, namentlich bei den viralen Hepatitiden, eine genauere ätiologische Zuordnung. Eine derartige Klassifikation stellt die Basis dar für mögliche prophylaktische und therapeutische Überlegungen - vor allem in der stark zunehmenden Gruppe jüngerer Erwachsener mit chronischen Lebererkrankungen. Vor diesem Hintergrund stellen sich folgende Fragen:

1. Ergibt die ätiologische Klassifikation der Zirrhosen bei jüngeren Erwachsenen ein ähnliches Bild wie bei älteren Patienten oder läßt sich eine Verschiebung im Spektrum der Krankheitsursachen erkennen ?
2. Unterscheiden sich jüngere Patienten mit Leberzirrhose in anamnestischen, klinischen, laborchemischen oder immunologischen Parametern von älteren Patienten mit Zirrhose ?

Zur Beantwortung dieser Fragen wurden Krankenunterlagen von Patienten mit Leberzirrhose der Medizinischen Kliniken Tübingen und Esslingen analysiert. Als "jüngere Erwachsene" wurden dabei Patienten betrachtet, die bei der Diagnosestellung "Leberzirrhose" höchstens 4o Jahre alt waren. Als Kontrollgruppe wurden Patienten mit Leberzirrhose gewählt, die bei Diagnosestellung zwischen 5o und 6o Jahre alt waren. Es wurden dabei nur Patienten mit histologisch gesicherter Zirrhose berücksichtigt. Patienten, bei denen sich die Diagnose "Zirrhose" lediglich auf klinisch-chemische oder sonographische Befunde stützte, wurden nicht in die Studie aufgenommen.

2. PATIENTEN UND METHODE

2.1. Patienten

Es wurden in der vorliegenden Arbeit Krankenunterlagen der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen von Januar 1978 - Dezember 1980 und des Fachbereichs Gastroenterologie der Medizinischen Klinik Esslingen (Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen) von Januar 1980 - September 1982 von Patienten mit Leberzirrhose untersucht, die entweder der Altersgruppe bis 40 Jahre (Gruppe I) oder 51 bis 60 Jahre (Gruppe II) angehörten.
Voraussetzung war dabei die histologische Sicherung der Diagnose "Leberzirrhose", wobei sich alle folgenden Angaben auf den Zeitpunkt der ersten histologischen Diagnosestellung beziehen.

In der Medizinischen Klinik Tübingen werden alle Patienten auf Grund ihrer Diagnosen computertechnisch registriert. So war es möglich, von allen insgesamt aufgenommenen Patienten, diejenigen mit der Diagnose "Leberzirrhose" herauszuselektieren:
In den Jahren 1978-1980 wurden in der Medizinischen Klinik Tübingen insgesamt 385 Patienten mit der Diagnose Leberzirrhose aufgenommen. Aus den 369 untersuchten Krankenunterlagen ergab sich folgende Aufschlüsselung:

a) 221 Patienten (60 %) mit histologisch gesicherter Zirrhose.
Die Altersstruktur dieser Patienten ist aus Abb. 1 ersichtlich.
Aus dieser Gruppe gehörten 55 Patienten der Altersgruppe bis 40 Jahre und 42 Patienten der Altersgruppe 50 bis 60 Jahre an.

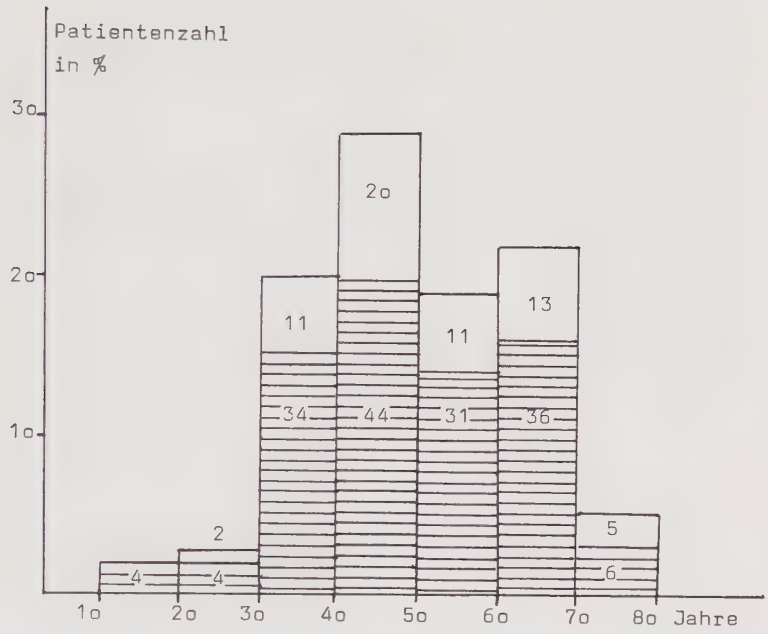

Abb. 1: Altersstruktur der Patienten der Med. Klinik Tübingen mit histologisch gesicherter Leberzirrhose (n=221)

schraffiert: männliche Patienten
nicht schraffiert: weibliche Patienten
Zahlen in den Säulen: absolute Patientenzahl

b) 113 Patienten (31 %), bei denen die Diagnose ausschließlich auf Grund klinisch-chemischer Befunde gestellt wurde.
c) 35 Patienten (9 %), bei denen die Verdachtsdiagnose einer Zirrhose durch den nachfolgenden histologischen Befund nicht bestätigt werden konnte.

Im Pathologischen Institut Esslingen werden alle histologischen Ergebnisse der ausgewerteten Leberbiopsien bzw. Leberblindpunktate dokumentiert. So konnten über den histologischen Befund alle Patienten, die an einer gesicherten Leberzirrhose erkrankt waren, ermittelt werden: 9 Patienten, die der Altersgruppe bis 4o Jahre und 14 Patienten, die der Altersgruppe 51 bis 6o Jahre angehörten.

Im Folgenden werden die Patienten beider Kliniken gemeinsam betrachtet und zwar:
Gruppe I: Zirrhosepatienten der Altersgruppe bis 4o Jahre (n=64)
Gruppe II: Zirrhosepatienten der Altersgruppe 51 bis 6o Jahre (n=56)

Alters- und Geschlechtsverteilung der Gruppe I

Von den 64 Patienten gehörte die Mehrzahl (78 %) der Altersgruppe 31 bis 4o Jahre an, insgesamt 39 männliche und 11 weibliche Patienten. 12,5 % waren zwischen 21 und 3o Jahre alt. Hier betrug das Verhältnis männlich zu weiblich 3:1. In der Gruppe 15 bis 2o Jahre fanden sich 6 Patienten (9,5 %), 3 weibliche und 3 männliche. Kein Patient war jünger als 15 Jahre.

Geschlechtsverteilung der Gruppe II

Unter den 56 Patienten der Gruppe II fanden sich 43 männliche und 13 weibliche Zirrhosepatienten.

In Gruppe I betrug das Verhältnis männliche zu weibliche Patienten 3,o:1, in Gruppe II 3,3:1. Hieraus ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

2.2. Die Krankenunterlagen wurden unter folgenden Gesichtspunkten analysiert:

A N A M N E S T I S C H E A N G A B E N

Grund zur Klinikeinweisung
Urin- / Stuhlverfärbung
Gelbsucht in der Anamnese
Alkoholanamnese (Kontinuität und Dauer des Alkoholkonsums, Menge Alkohol pro die)

K L I N I S C H E R B E F U N D

Ernährungszustand
Ikterus
Leberhautzeichen
Ascites
Lebergröße (MCL, perkutorisch)
Milzgröße
Hepatische Encephalopathie

LABORCHEMISCHE BEFUNDE

Gesamteiweiß
Albumin
Gammaglobulin
Harnstoff
Kreatinin
Bilirubin
Serum-Glutamat-Oxalazetat-Transaminase (SGOT)
Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT)
Gamma-Glutamyl-Transpeptidase (GGT)
Glutamat-Dehydrogenase (GLDH)
Alkalische Phosphatase
Cholinesterase
Thromboplastinzeit (Quick)
Hämoglobin
Mittleres corpuskuläres Hämoglobin (MCH)
Thrombozyten

IMMUNOLOGISCHE BEFUNDE

Hepatitis-Marker
Hepatitis-B-surface-Antigen (HBs-AG)
Antikörper gegen Hepatitis-B-surface-Antigen (Anti-HBs)
Antikörper gegen Hepatitis-A-Virus (Anti-HAV)

SONSTIGE BEFUNDE UND UNTERSUCHUNGEN

Art der histologischen Sicherung (Leberbiopsie, Leberblindpunktat, Autopsie)
Nachweis von Ösophagusvarizen
Child / Campell-Klassifikation
Ätiologische Klassifikation der Zirrhosen

2.3. S T A T I S T I K

Die statistischen Berechnungen erfolgten nach dem Chi-Quadrat-Test, einem statistischen Testverfahren zum Prüfen der Unabhängigkeit qualitativer oder quantitativer Merkmale in einer Kontingenztafel. Unabhängigkeit bedeutet hierbei, daß die Verteilung der Merkmalsausprägungen in jeder Altersgruppe gleich ist, Abhängigkeit, daß ein Alterseinfluß vorhanden ist.

3. E R G E B N I S S E

3.1. Anamnestische Daten

a) Grund zur Klinikeinweisung

Die häufigsten Gründe zur Klinikeinweisung waren in beiden Gruppen "Ikterus", "Ascites", "Hämatemesis / Melaena", "Leberparenchymschaden" und "Obere Gastrointestinalblutung". Dabei wurde "Ikterus" in Gruppe I und "Obere Gastrointestinalblutung" in Gruppe II signifikant häufiger als Einweisungsgrund angegeben. (Genaue Aufschlüsselung, auch der seltenen Einweisungsgründe, s. Tab. 1).

b) Urin- / Stuhlverfärbung

Bezüglich der Häufigkeit von anamnestisch angegebenen Urin- / Stuhlverfärbungen verhielten sich beide Gruppen ähnlich, wenn auch die Urinverfärbung im Sinne einer Urobilinogenurie und die acholische Stuhlverfärbung bei Gruppe I etwas häufiger zu sein schien:

Urinverfärbung	1o Patienten (n = 62)	4 Patienten (n = 56)
Stuhlverfärbung (hell)	7 Patienten (n = 61)	1 Patient (n = 56)
Teerstuhl	8 Patienten (n = 61)	8 Patienten (n = 56)

Tabelle 1: Gründe zur Klinikeinweisung
(z.T. wurden pro Patient mehrere Einweisungsgründe berücksichtigt)
*p < o,o5
**p < o,o1

	Patienten der Gruppe I (n = 64)	Patienten der Gruppe II (n = 56)
Ikterus*	13	4
Ascites	9	1o
Hämatemesis / Melaena	8	8
Leberparenchymschaden	9	11
Obere Gastrointestinal-blutung**	o	6
Präcoma hepaticum	3	2
Gewichtsabnahme	3	4
Epigastrische Beschwerden	6	1
Urin- / Stuhlverfärbung	6	1
Verdacht auf Zirrhose	4	4
Delirium tremens	5	2
Sonstiges (Juckreiz, Alkohol-intoxikation, Verdacht auf Hepatitis, erhöhte Trans-aminasen)	23	17

c) Gelbsucht in der Anamnese

Die Frage nach einer durchgemachten Gelbsucht konnte in Gruppe I von 13 Patienten (2o %, n=64) und in Gruppe II von 15 Patienten (27 %, n=55) bejaht werden.

d) Alkohol in der Anamnese

Kontinuität des Alkoholkonsums

In beiden Gruppen gab die Mehrzahl der Patienten an, täglich Alkohol zu trinken (in Gruppe I 8o %, n=64, in Gruppe II 81 %, n=53), wogegen nur 8 % der Gruppe I und 1o % der Gruppe II angaben, unregelmäßig oder selten Alkohol zu trinken. 12 % in Gruppe I und 9 % in Gruppe II verneinten jeglichen Alkoholkonsum. Geschlechtsspezifische Unterschiede ließen sich bezüglich der Kontinuität des Alkoholkonsums nicht aufdecken.

Dauer des Alkoholkonsums

Bezüglich der Dauer des Alkoholkonsums gab die Mehrzahl der Patienten der Gruppe II (96 %, n=45) an, schon länger als 1o Jahre Alkohol zu trinken. In Gruppe I lag das Häufigkeitsmaximum mit 67 % (n=42) zwar auch bei einer Trinkdauer über 1o Jahre, ein beträchtlicher Teil (31 %) gab aber auch einen Konsum erst seit 5-1o Jahren an. Der Unterschied in der Trinkdauer zwischen beiden Gruppen ist signifikant ($p < o,oo3$). Dagegen verhielten sich männliche und weibliche Patienten hinsichtlich der Dauer des Alkoholkonsums ähnlich.

Alkoholmenge pro Tag

Nur 5 Patienten (11 %, n=45) der Gruppe I und 7 Patienten (17 %, n=41) der Gruppe II gaben an, weniger als 6o g reinen Alkohol/die zu trinken. Die Mehrzahl der Zirrhosepatienten gab einen Alkoholkonsum von 6o-12o g reinen Alkohol/die (38 % in Gruppe I, 39 % in Gruppe II) oder von 12o-2oo g Alkohol/die an (38 % in Gruppe I, 29 % in Gruppe II). Bei 13 % in I und 15 % in II lag die Alkoholmenge bei über 2oo g/die. Interessant war, daß in beiden Gruppen ca. 4o % der befragten Frauen bei einer Alkoholmenge unter 6o g/die lagen.

Abbildung 2 a-c faßt die Daten über die Alkoholanamnese der Zirrhosepatienten zusammen. Dabei ist zu berücksichtigen, daß die Gesamtzahl bei den verschiedenen untersuchten Merkmalen differiert, da entsprechende Angaben nicht bei allen Patienten erhoben werden konnten.

Zusammenfassend ließen sich also bei den anamnestischen Daten signifikante Unterschiede zwischen beiden Altersgruppen für die Dauer des Alkoholkonsums und für die Häufigkeit eines Ikterus und einer oberen Gastrointestinalblutung als Grund zur Klinikeinweisung feststellen. Weiterhin ergab sich eine signifikante Geschlechtsdifferenz bezüglich der pro Tag konsumierten Alkoholmenge zugunsten der Männer.

3.2. Klinische Befunde

a) Ernährungszustand (Child-Kriterien)

Die meisten Patienten waren ausgezeichnet oder gut ernährt (77 % in Gruppe I, n=64; 86 % in Gruppe II, n=56). Nur 15 Patienten der Gruppe I und 8 Patienten

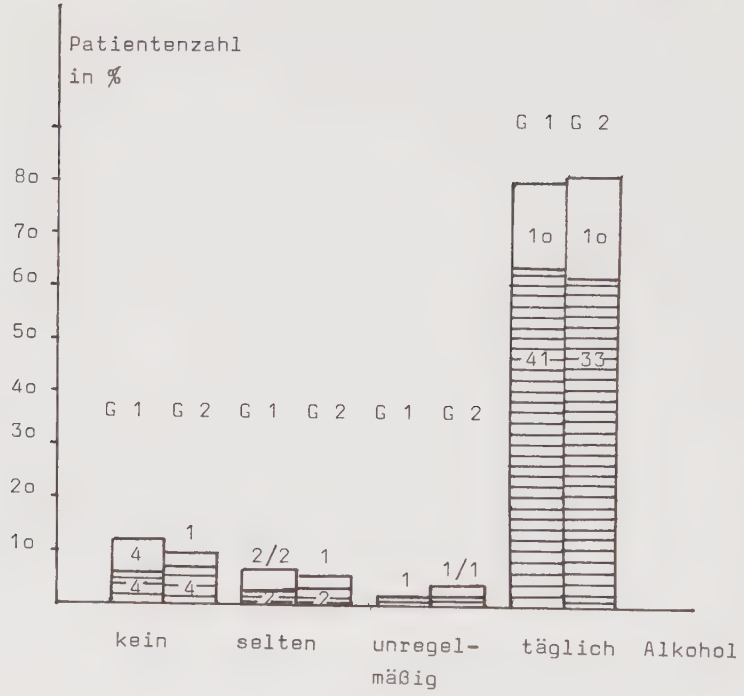

Abb. 2a: Kontinuität des Alkoholkonsums

schraffiert: männliche Patienten
nicht schraffiert: weibliche Patienten
Zahlen in den Säulen: absolute Patientenzahl
G 1 = Gruppe I (n=64)
G 2 = Gruppe II (n=53)

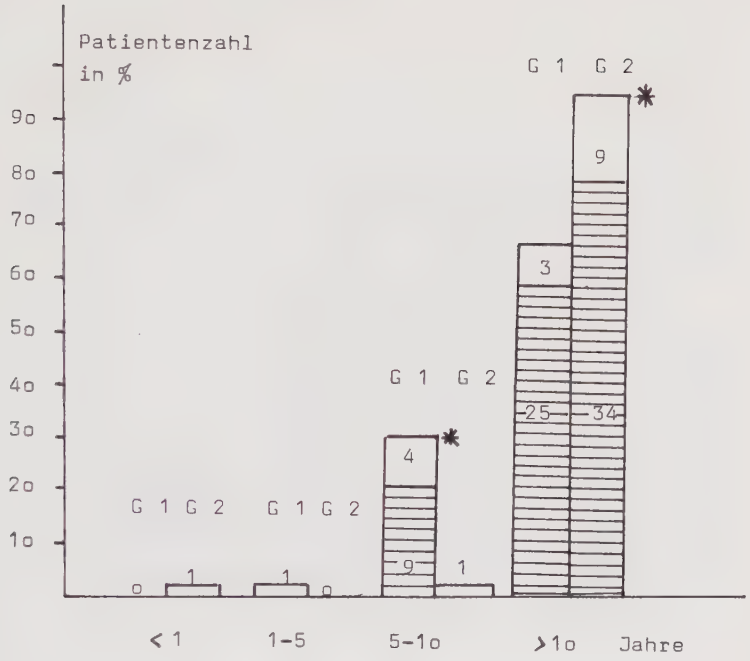

Abb. 2b: Dauer des Alkoholkonsums

schraffiert: männliche Patienten
nicht schraffiert: weibliche Patienten
Zahlen in den Säulen: absolute Patientenzahl
*p < o,oo3
G 1 = Gruppe I (n=42)
G 2 = Gruppe II (n=45)

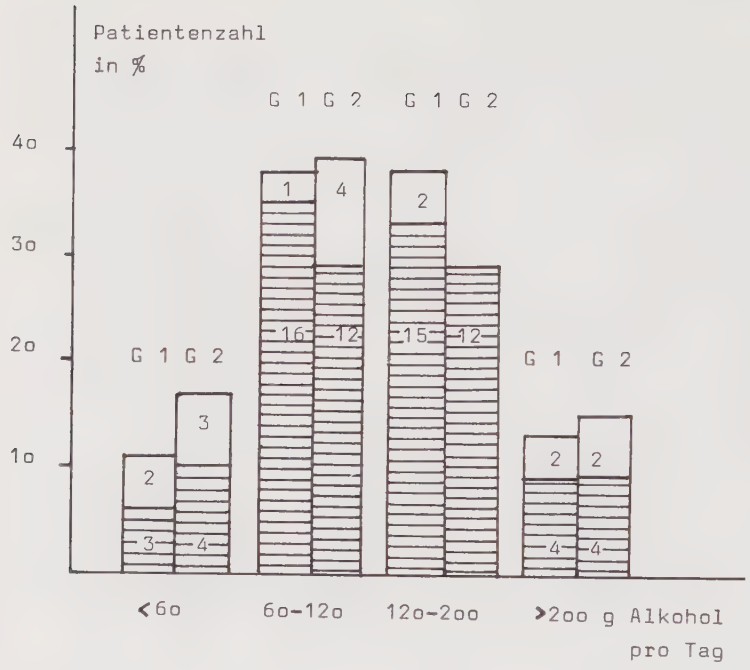

Abb. 2c: Alkoholmenge pro Tag

schraffiert: männliche Patienten
nicht schraffiert: weibliche Patienten
Zahlen in den Säulen: absolute Patientenzahl
G 1 = Gruppe I (n=45)
G 2 = Gruppe II (n=41)

der Gruppe II befanden sich in einem stark reduzierten Ernährungszustand.

b) Ikterus

In beiden Gruppen war bei der Aufnahmeuntersuchung mehr als die Hälfte der Patienten ikterisch, 59 % (n=63) der Gruppe I und 55 % (n=56) der Gruppe II.

c) Leberhautzeichen

Leberhautzeichen als Ausdruck des Aktivitätsgrades des Krankheitsprozesses konnten in Gruppe I signifikant häufiger als in Gruppe II festgestellt werden. So wurden Spider naevi bei 57 % (n=61) der jüngeren Zirrhosepatienten und nur bei 37 % (n=54) der älteren gefunden ($p < 0{,}03$), ein Palmar- oder Fußballenerythem bei 26 % (n=61) in Gruppe I bzw. bei 11 % (n=55) in Gruppe II ($p < 0{,}04$).

d) Ascites

In Gruppe II hatten deutlich mehr Patienten als Zeichen des Dekompensationsgrades einen Ascites entwickelt, nämlich 47 % (n=55) gegenüber 27 % (n=63) in Gruppe I ($p < 0{,}03$).

e) Lebergröße

Die Lebergröße, durch Perkussion in der Medioclavicularlinie ermittelt, war bei nur 21 % (n=52) der Gruppe I und bei 26 % (n=43) der Gruppe II normal. Mäßige Lebervergrößerungen bis 15 cm fanden sich in II häufiger (58 % der Patienten), starke Vergrößerungen über 15 cm in Gruppe I ($p < 0{,}03$).

f) Milzgröße

Als Ausdruck der portalen Hypertension wurde bei 18 Patienten (n=58) der Gruppe I eine Splenomegalie zwar häufiger als in Gruppe II (9 Patienten, n=48) festgestellt, der Unterschied ist jedoch mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von über 1o % nicht signifikant.

g) Hepatische Encephalopathie

Zeichen der hepatischen Encephalopathie wurden insgesamt nur von wenigen Zirrhosepatienten geboten. Diskrete Zeichen, wie verminderte Merkfähigkeit, launenhafte Verstimmung, unbegründete Euphorie, Affektlabilität oder unkoordinierte Bewegungen, wurden bei 8 Patienten (n=62) aus Gruppe I und bei 6 Patienten (n=53) aus II gesehen. Nur jeweils 1 Patient aus beiden Altersklassen wies deutliche Zeichen auf, wie Benommenheit, Somnolenz, zeitliche und örtliche Desorientiertheit oder Erregungszustände mit Hypermotorik und flapping tremor.

Zusammenfassend läßt sich also feststellen, daß Gefäßspinnen, Palmar-/Fußballenerytheme und Lebervergrößerungen über 15 cm/MCL bei Patienten der Gruppe I, Ascites und Lebervergrößerungen zwischen 12 und 15 cm/MCL bei Patienten der Gruppe II signifikant häufiger beobachtet wurden. Dagegen verhielten sich beide Gruppen bezüglich Ernährungszustand, Ikterus-, Splenomegalie- und Encephalopathiehäufigkeit gleich.
Die folgenden Abbildungen 3 und 4 geben eine Übersicht über die oben aufgeführten Daten des klinischen Befundes.

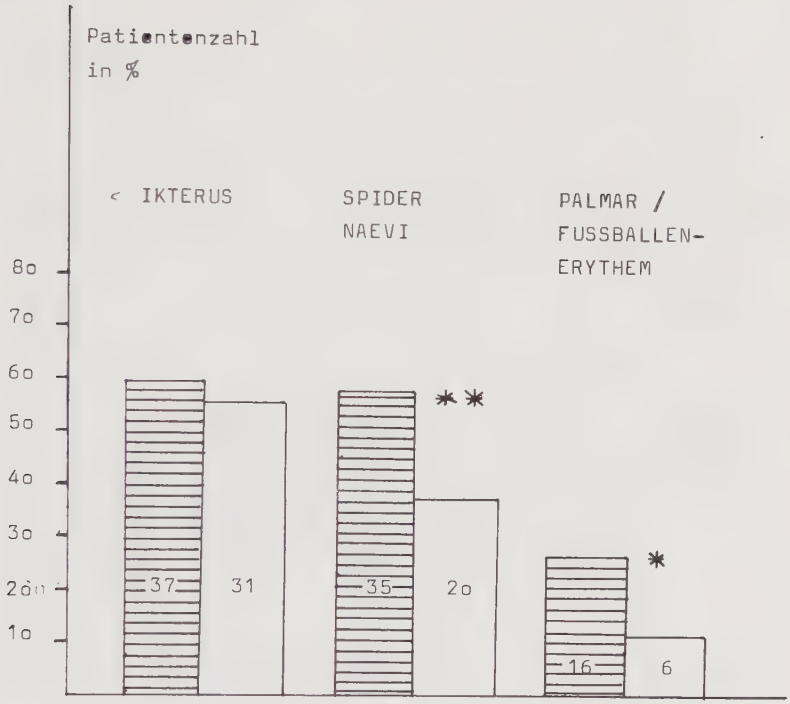

Abb. 3: Häufigkeit von Ikterus und Leberhautzeichen

schraffiert: Patienten der Gruppe 1
nicht schraffiert: Patienten der Gruppe 2
Zahlen in den Säulen: absolute Patientenzahl
*p < o,o4
**p < o,o3

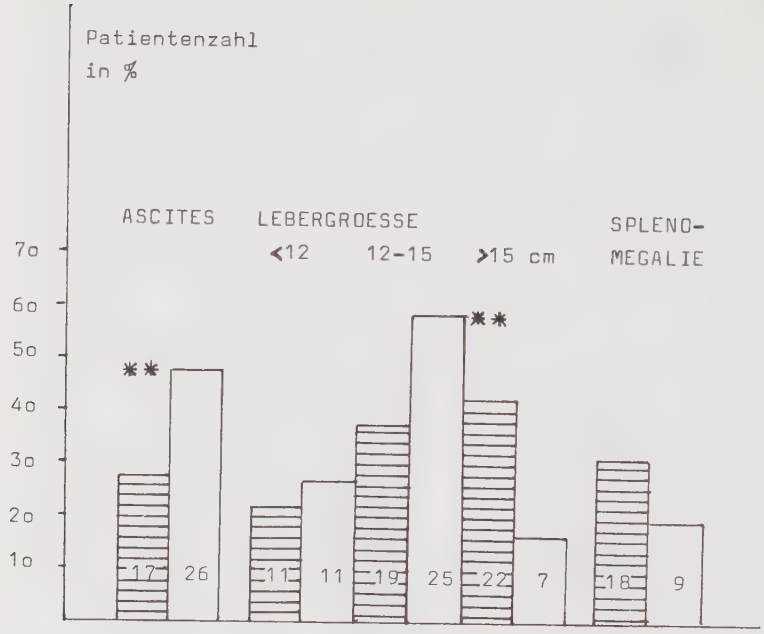

Abb. 4: Häufigkeit von Ascites, Lebervergrößerung und Splenomegalie

schraffiert: Patienten der Gruppe 1
nicht schraffiert: Patienten der Gruppe 2
Zahlen in den Säulen: absolute Patientenzahl
** $p < 0{,}03$

3.3. Laborchemische Befunde bei Klinikaufnahme

a) Gesamteiweiß

Die Gesamteiweißbestimmung (Abb. 5a) ergab bei der Mehrzahl der Patienten aus Gruppe I normale (57 %, n=63) oder erhöhte (27 %) Werte. In Gruppe II hatte dagegen ein beträchtlicher Anteil, nämlich 4o % (n=55) der Patienten, Werte, die unterhalb des Normbereiches lagen ($p < o,oo1$).

b) Albumin

Entsprechend dem Albuminanteil am Gesamteiweiß hatten auch hier noch signifikant mehr Patienten der Gruppe I normale Werte (57 %, n=63), während 64 % (n=53) der Gruppe II Albuminkonzentrationen unter 3,5 g/dl aufwiesen (Abb. 5b).

c) Gammaglobuline

Bezüglich der Gammaglobulinkonzentrationen (Abb. 5c) boten beide Altersklassen das für die Leberzirrhose typische Verteilungsmuster: Die Mehrzahl der Patienten in Gruppe I (68 %, n=61) und II (58 %, n=52) hatte mäßig oder stark erhöhte Gammaglobulinkonzentrationen. Dabei dürften die Patienten aus Gruppe I mit einer Gammaglobulinkonzentration über 2,5 g/dl für die Gesamteiweißerhöhung über 8,o g/dl in dieser Gruppe verantwortlich sein.

d) Harnstoff und Kreatinin

Die Nierenfunktion wurde an Hand der Parameter "Harnstoff" und "Kreatinin" im Serum beurteilt. Erhöhte Harnstoffwerte wiesen in Gruppe I 17 % (n=53) der Patienten und in Gruppe II 31 % (n=42) auf, woraus

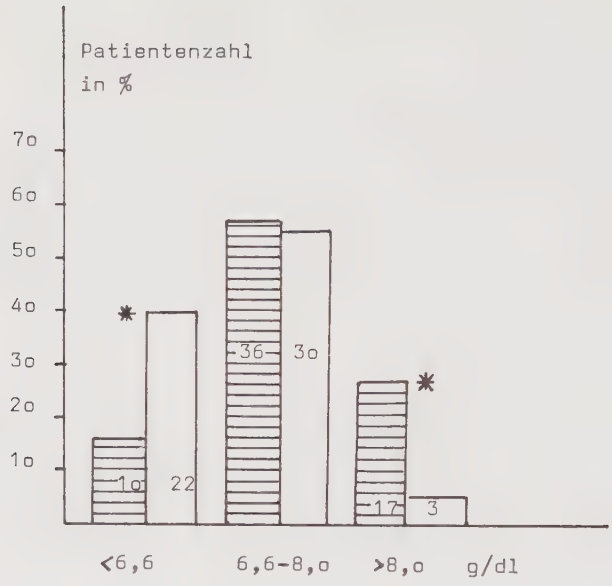

Abb. 5a: Gesamteiweißkonzentration im Serum

schraffiert: Patienten der Gruppe 1
nicht schraffiert: Patienten der Gruppe 2
Zahlen in den Säulen: absolute Patientenzahl
*p < o,oo1

Abb. 5**b**: Albuminkonzentration im Serum

schraffiert: Patienten der Gruppe 1
nicht schraffiert: Patienten der Gruppe 2
Zahlen in den Säulen: absolute Patientenzahl
*p < o,o3

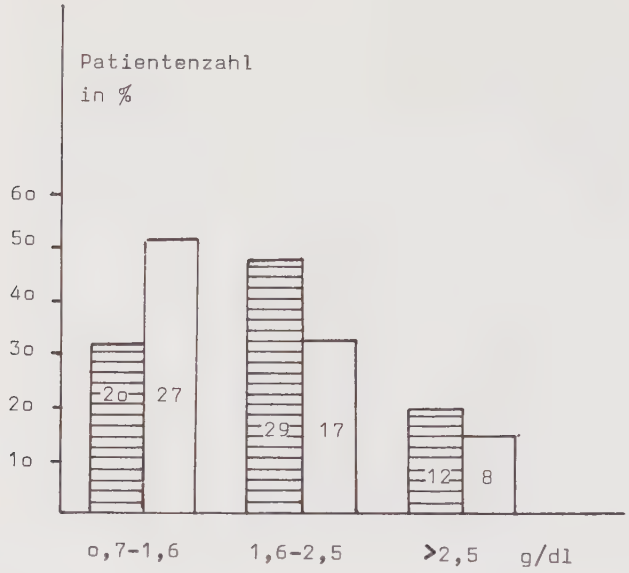

Abb. 5c: Gammaglobulinkonzentration im Serum

schraffiert: Patienten der Gruppe 1
nicht schraffiert: Patienten der Gruppe 2
Zahlen in den Säulen: absolute Patientenzahl

sich bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von über 1o % keine Signifikanz ableiten läßt. Erhöhte Kreatininspiegel wurden gehäuft bei Patienten der Gruppe II gefunden ($p < o,o5$): Während in Gruppe I nur 7 Patienten (n=55) Kreatininwerte über 1,3 mg/dl hatten, waren es in Gruppe II 14 Patienten (n= 41), wobei sich 9 von ihnen im Bereich 1,3-3,o mg/dl bewegten. Inwieweit die Patienten vor der Erstdiagnose diuretisch behandelt waren, ließ sich retrospektiv aus den Krankenakten nicht zuverläßig ermitteln und wurde deshalb bei der oben gemachten Einteilung nach Höhe der Harnstoff- bzw. Kreatininkonzentrationen nicht berücksichtigt.

e) Bilirubin

Entsprechend dem häufig festgestellten Ikterus bei der Aufnahmeuntersuchung fanden sich in beiden Gruppen bei über 7o % der Zirrhosepatienten Bilirubinwerte über 1,o mg/dl. Bilirubinwerte zwischen 1,o-3,o mg/dl wurden dabei am häufigsten festgestellt (bei 4o % in I, n=63; bei 43 % in II, n=53). Rund 25 % der Patienten der Gruppe I und etwa 1o % der Patienten aus Gruppe II wiesen Bilirubinanstiege auf 3,1-6,o mg/dl auf. Starke Erhöhungen über 6,o mg/dl wurden in beiden Gruppen bei jeweils 9 Patienten registriert.

f) Transaminasen

Die Bestimmung der GOT-Aktivität im Serum ergab das in Abb. 6 dargestellte Verteilungsmuster. Bemerkenswerterweise hatten nur 11 % der Patienten aus Gruppe I (n=62) und 25 % aus Gruppe II (n=53) normale GOT-Aktivitäten im Serum. Das Häufigkeitsmaximum lag zwar in beiden Altersklassen bei Aktivitäten zwischen 18 U/l und 5o U/l, doch zeigten lediglich die jüngeren Zirrhosepatienten noch ein zweites Maximum im Bereich von 51-2oo U/l. Noch höhere Werte waren nur bei ins-

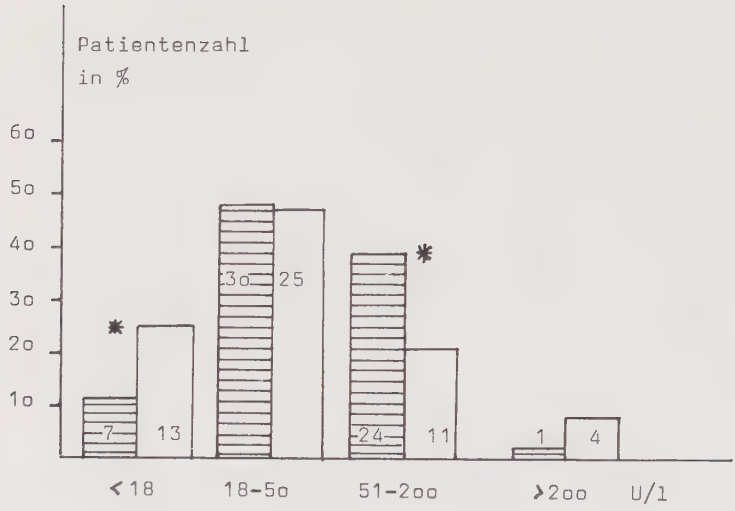

Abb. 6: GOT - Konzentration im Serum

schraffiert: Patienten der Gruppe 1
nicht schraffiert: Patienten der Gruppe 2
Zahlen in den Säulen: absolute Patientenzahl
*p < o,o5

gesamt fünf Patienten beider Gruppen festzustellen. Der Verteilungsunterschied war mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0{,}05$ signifikant.
Die GPT-Aktivitätsverteilung zeigte in beiden Gruppen ein ähnliches Muster: ca. die Hälfte der Patienten lag mit ihren Aktivitäten im Normbereich (bis 22 U/l), etwa ein Drittel hatte mäßige GPT-Anstiege bis auf 6o U/l und gut ein Sechstel GPT-Werte bis 5oo U/l.

g) GGT

Auch bezüglich dem GGT-Muster (Abb. 7) verhielten sich beide Gruppen ähnlich, wenn auch gegenüber Gruppe II das Häufigkeitsmaximum in Gruppe I zu höheren Werten hin verschoben war. Es fiel auf, daß nur jeweils 4 Patienten mit GGT-Aktivitäten unter 28 U/l im Normbereich lagen. Die restlichen Patienten der Gruppe I (n=54) besetzten mit ansteigender Häufigkeit die klassierten GGT-Bereiche von 28 U/l bis über 32o U/l mit einem Gipfel bei Aktivitäten über 32o U/l. Die übrigen Patienten aus II (n=49) besetzten diese Klassen hingegen mit absteigender Häufigkeit, bei ihnen lag der Gipfel dementsprechend bei 28-8o U/l.

h) GLDH

Signifikante Unterschiede ergaben sich in der Verteilung der GLDH-Aktivitäten im Serum (Abb. 8). Während 59 % der Patienten aus II (n=41) normale Aktivitäten zeigten, waren es in Gruppe I nur 27 % (n=51). Im Bereich zwischen 4 bis 12 U/l lagen 39 % aus I bzw. 27 % aus II. Nur bei 6 Patienten der Gruppe II wurden höhere Aktivitäten festgestellt, in I waren es dagegen 17 Patienten, wobei allerdings extreme Steigerungen von über 5o U/l selten waren. (In beiden Gruppen zusammen bei nur 3 Patienten)

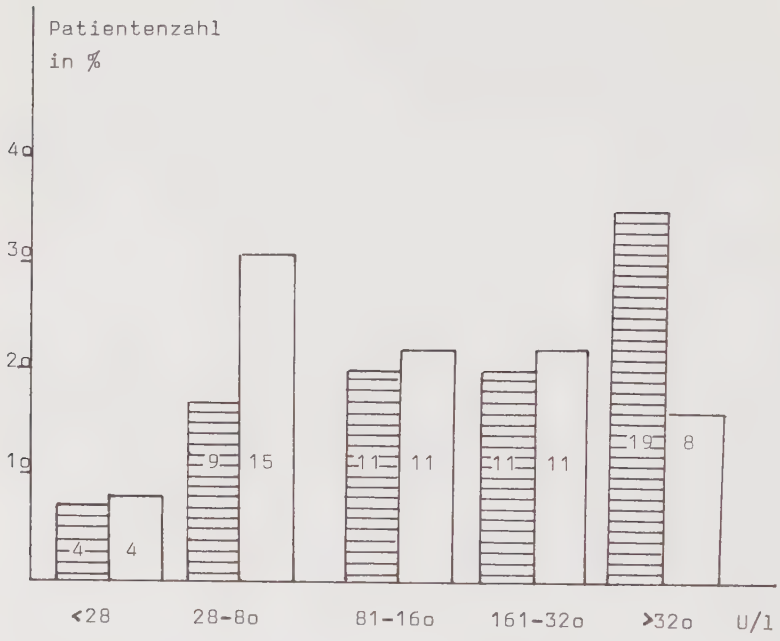

Abb. 7: GGT - Konzentration im Serum

schraffiert: Patienten der Gruppe 1
nicht schraffiert: Patienten der Gruppe 2
Zahlen in den Säulen: absolute Patientenzahl

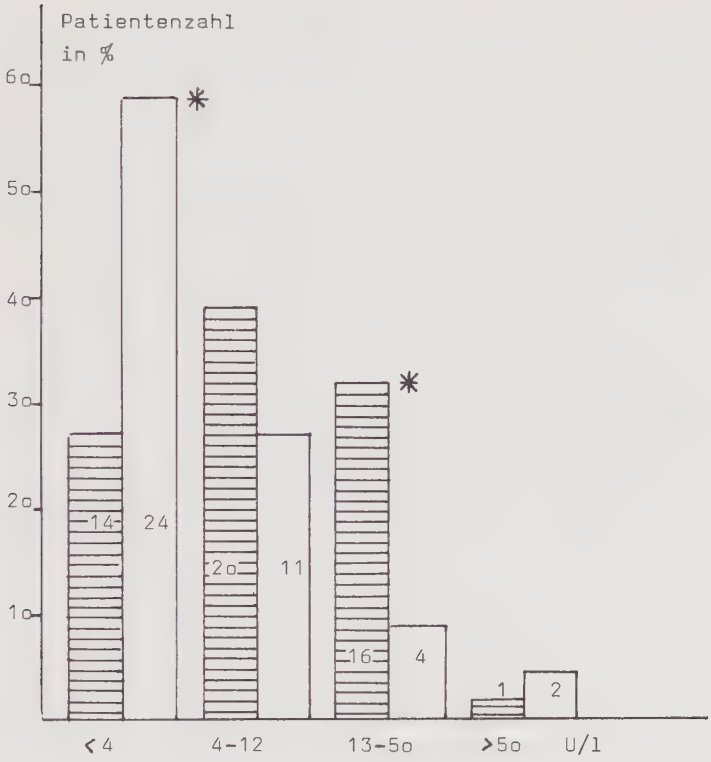

Abb. 8: GLDH - Konzentration im Serum

schraffiert: Patienten der Gruppe 1
nicht schraffiert: Patienten der Gruppe 2
Zahlen in den Säulen: absolute Patientenzahl
* $p < o,o3$

i) Alkalische Phosphatase

Die Bestimmung der alkalischen Phosphatase im Serum ergab bei 45 % der Gruppe I (n=62) und bei 36,5 % der Gruppe II (n=52) Werte innerhalb des Normbereiches. Anstiege bis 54o U/l wurden bei 44 % in I bzw. bei 56 % in II festgestellt. Werte über 54o U/l erreichten 11 % der Zirrhosepatienten der Gruppe I und 7,5 % der Gruppe II. Der Unterschied in der Aktivitätsverteilung war nicht signifikant.

j) Cholinesterase und Thromboplastinzeit

Zur Beurteilung der Syntheseleistung der Leber wurde die Cholinesteraseaktivität im Serum und die Thromboplastinzeit herangezogen. Dabei zeigte sich, daß signifikant mehr junge Zirrhosepatienten normale Cholinesterasewerte aufwiesen im Vergleich zu den Patienten zwischen 5o und 6o Jahren. Insgesamt wurde bei ca. der Hälfte der Patienten der Gruppe I eine eingeschränkte Synthesefähigkeit der Leber auf Grund von Cholinesterasewerten unter der Norm angenommen, der entsprechende Anteil in Gruppe II betrug 75 % (Abb.9).

Erniedrigte Quickwerte wurden in beiden Altersgruppen bei über der Hälfte der Patienten gefunden, wobei sich die Mehrzahl bei einem Quick zwischen 35-69 % bewegte. Extreme Abfälle wurden auch hier nur selten festgestellt. (In beiden Gruppen zusammen bei 9 % der Patienten)

k) Hämatologische Parameter

Bezüglich der Hämoglobinkonzentration und den Thrombozytenzahlen ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Das mittlere corpuskuläre Hämoglobin verhielt sich dagegen in beiden Altersklassen ähnlich.

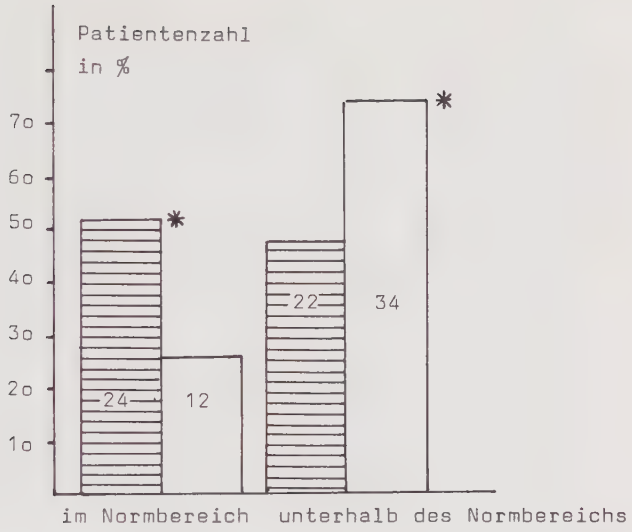

Abb. 9: Cholinesteraseaktivität im Serum

schraffiert: Patienten der Gruppe 1
nicht schraffiert: Patienten der Gruppe 2
Zahlen in den Säulen: absolute Patientenzahl
* $p < o,o2$

Hämoglobin

66 % der Zirrhosepatienten der Gruppe I (n=64) erreichten Hämoglobinkonzentrationen über 12 g/dl, 11 % bewegten sich zwischen 1o und 12 g/dl und 23 % blieben unter der 1o g/dl Hämoglobingrenze. Demgegenüber belegten nur 48 % der Patienten aus Gruppe II (n=56) den Normbereich, ein größerer Anteil als in Gruppe I, nämlich 34 %, lag zwischen 1o-12 g/dl Hämoglobin. Die 1o g/dl Grenze wurde in Gruppe II nur von 18 % der Patienten unterschritten. (Abb. 1oa)

Mittleres corpuskuläres Hämoglobin

Das mittlere corpuskuläre Hämoglobin war in beiden Altersklassen bei rund der Hälfte der Patienten (bei 55 % in I, n=6o; bei 48 % in II, n=56) mit Werten über 33 pg deutlich erhöht.

Thrombozyten

Erniedrigte Thrombozytenzahlen fanden sich in Gruppe II signifikant häufiger als in Gruppe I (Abb. 1ob). 68 % der Zirrhosepatienten (n=56) zwischen 5o und 6o Jahren und nur 49 % der Patienten (n=63) bis 4o Jahre hatten Thrombozytenwerte unter 15o ooo/ml. Der Häufigkeitsgipfel schließt dabei in beiden Gruppen den Bereich zwischen 5o ooo und 15o ooo Thrombozyten/ml ein. Thrombozytenabfälle auf weniger als 5o ooo/ml wurden nur selten registriert.

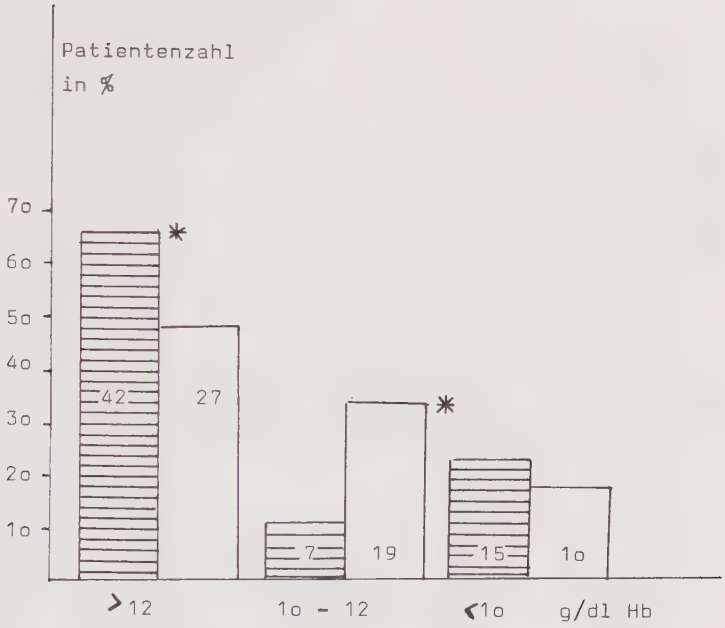

Abb. 1oa: Hämoglobinkonzentration

schraffiert: Patienten der Gruppe 1
nicht schraffiert: Patienten der Gruppe 2
Zahlen in den Säulen: absolute Patientenzahl
* $p < o,o1$

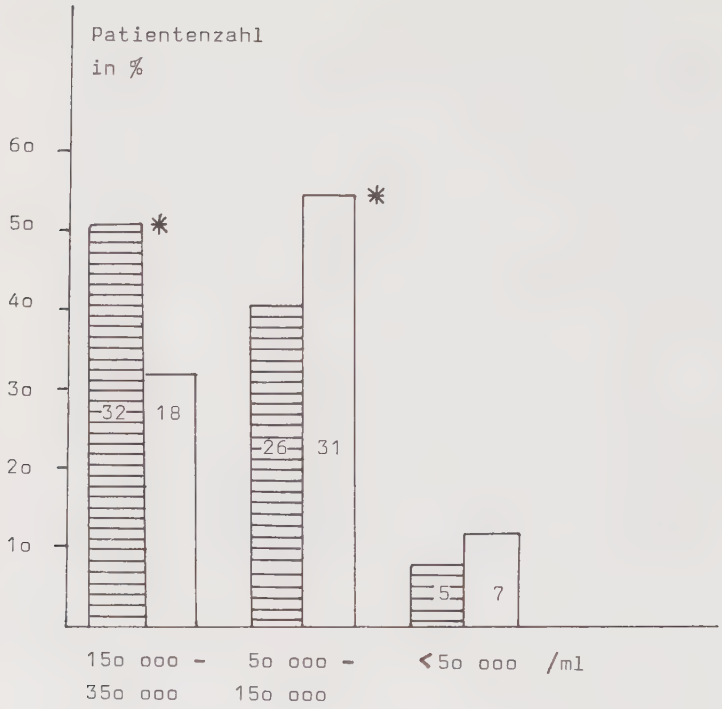

Abb. 1ob: Thrombozytenkonzentration

schraffiert: Patienten der Gruppe 1
nicht schraffiert: Patienten der Gruppe 2
Zahlen in den Säulen: absolute Patientenzahl
* $p < o,o4$

3.4. Immunologische Befunde

a) Hepatitis-Marker

Bei rund 75 % der Patienten beider Gruppen wurde ein Hepatitis-Suchprogramm durchgeführt. Dabei wurden in Gruppe I bei 26 Patienten (54 %, n=48) und in Gruppe II bei 28 Patienten (68 %, n=41) Hepatitis-Marker festgestellt, die bei 9 Patienten aus Gruppe I (19 %) und bei 15 Patienten aus Gruppe II (37 %) auf eine durchgemachte Hepatitis B, bei den restlichen Patienten auf eine überstandene Hepatitis A hinwiesen. Je 5 Patienten beider Gruppen waren chronische HBs-Ag-Träger, 4 Zirrhosepatienten aus Gruppe I bzw. 1o aus Gruppe II hatten im Serum Antikörper gegen das Australia-Antigen (Abb. 11).

3.5. Sonstige Befunde und Untersuchungen

a) Diagnosesicherung

Die Diagnose "Leberzirrhose" wurde bei den Patienten der Gruppe I (n=64) 43 mal durch eine Probebiopsie während einer Laparaskopie, 11 mal durch Leberblindpunktion und 1o mal autoptisch gesichert. In Gruppe II (n=56) war der Anteil der autoptisch gesicherten Leberzirrhosen mit 41 % signifikant größer als in I ($p < o,o5$), entsprechend kleiner der Anteil, der durch Leberblindpunktion (11 %) oder Probebiopsie (48 %) gesichert wurde.

b) Ösophagusvarizen

Ösophagusvarizen konnten in Gruppe I bei 35 % (n=51) röntgenologisch und/oder endoskopisch nachgewiesen

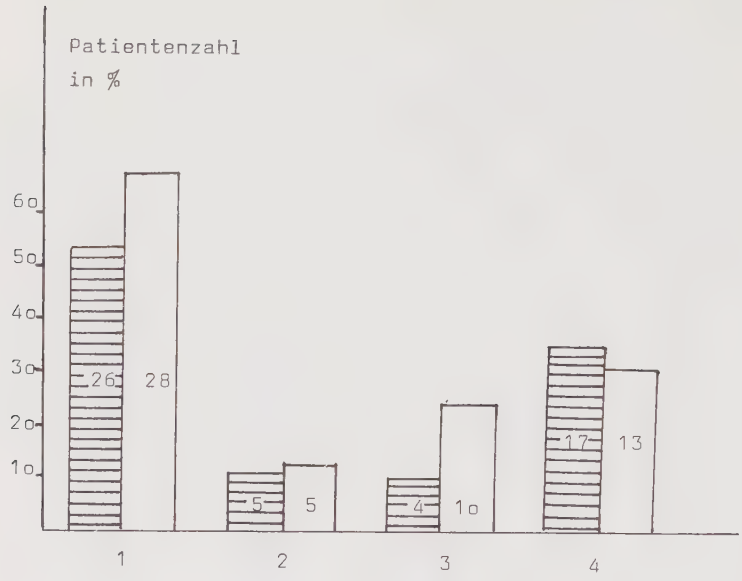

Abb. 11: Hepatitis-Marker

schraffiert: Patienten aus Gruppe I
nicht schraffiert: Patienten aus Gruppe II
Zahlen in den Säulen: absolute Patientenzahl

1 : Hepatitis-Marker positiv, davon:
2 : HBs-Ag positiv
3 : Anti-HBs positiv
4 : Anti-HAV (IgG)

werden, in Gruppe II bei 53 % der Patienten (n=34). Signifikante Unterschiede ließen sich hieraus nicht ableiten.

c) Child / Campell - Klassifikation [1)]

Bei ca. 9o % der Patienten beider Gruppen konnte eine Einteilung nach der Child/Campell-Klassifikation vorgenommen werden.
Dabei ergab sich folgendes Bild:

	Gruppe I (n=59)	Gruppe II (n=51)
Child A (5-8 Punkte)	38 (64 %)	28 (55 %)
Child B (9-11 Punkte)	14 (24 %)	19 (37 %)
Child C (> 12 Punkte)	7 (12 %)	4 (8 %)

Auf Grund einer Irrtumswahrscheinlichkeit von über 1o % lassen sich hier keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung feststellen.

[1)] Schlüssel zur Child/Campell-Klassifikation:

Albumin	> 3,5 g/dl	Punkte 1	Bilirubin	< 2,omg/dl	Punkte 1
	3,o-3,5 g/dl	" 2		2-3mg/dl	" 2
	< 3,o g/dl	" 3		> 3,omg/dl	" 3
Ascites	noch nie Ascites	Punkte 1			
	gut ausschwemmbarer Ascites	" 2			
	therapieresistenter Ascites	" 3			

d) Ätiologische Klassifikation der Zirrhosen

Betrachtet man zusätzlich zum histologischen Befund die oben aufgeführten anamnestischen, klinisch-chemischen und immunologischen Daten, so zeigt sich bezüglich der ätiologischen Klassifikation der Zirrhosen folgendes Bild:

1) Alkohol

Eine rein alkoholische Genese der Leberzirrhose konnte bei 7o % der Patienten aus Gruppe I und bei 59 % der Gruppe II angenommen werden. Voraussetzung war dabei ein regelmäßiger Alkoholkonsum seit mindestens 5 Jahren von über 6o g reinen Alkohols/die für männliche bzw. über 2o g/die für weibliche Patienten.
Berücksichtigt man zusätzlich das Geschlecht der Patienten bei der Ätiologie, so ergeben sich die folgenden Daten: Alkohol kam bei 73 % der männlichen Patienten und bei 63 % der weiblichen Patienten aus Gruppe I als Ursache in Frage, in Gruppe II bei 56 % der männlichen und bei 69 % der weiblichen Patienten. Signifikante Differenzen ergeben sich hieraus nicht.

---

1) Schlüssel zur Child/Campell-Klassifikation (Fortsetzung):

Encephalopathie (z.T. an Hand des Number-Connection-Testes beurteilt)		
	noch nie Encephalopathie	Punkte 1
	diskrete Zeichen	Punkte 2
	deutliche Zeichen	Punkte 3
Ernährungszustand	ausgezeichnet	Punkte 1
	gut	Punkte 2
	stark reduziert	Punkte 3

2) Virushepatitis

Eine Virushepatitis B oder NonA/NonB war bei 17 % der Gruppe I und bei 25 % der Gruppe II die Ursache der Zirrhose. Dabei handelte es sich bei 9 % der Patienten aus I (3 männl., 3 weibl. Patienten) bzw. bei 21 % aus Gruppe II (1o männl., 2 weibl. Patienten) um eine Hepatitis B (Hepatitis-B-Marker serologisch nachgewiesen).
Eine NonA/NonB-Hepatitis mußte bei 8 % in Gruppe I (4 männl., 1 weibl. Patient) und bei 4 % in Gruppe II (2 männl. Patienten) auf Grund negativer Hepatitis-B-Marker und Ausschluß sonstiger Ursachen, wie Morbus Wilson, Hämochromatose oder anderer seltener Stoffwechselstörungen, angenommen werden.

3) Alkohol und Hepatitis B

Sowohl Alkohol als auch eine durchgemachte Hepatitis B als zirrhogene Faktoren trafen bei jeweils 3 Patienten beider Gruppen (insgesamt 5 männl. und 1 weibl. Patient) als Krankheitsursachen zusammen.

4) Seltene Ursachen

Eine primär biliäre Zirrhose wurde bei 1 Patientin der Gruppe I und bei 2 Patientinnen aus Gruppe II diagnostiziert.
Eine Hämochromatose war bei 1 Patient der Gruppe I, eine "Cirrhose cardiaque" bei 1 Patient der Gruppe II Krankheitsursache.
Ein hepatocelluläres Carcinom auf dem Boden einer Leberzirrhose wurde, bei sonst leerer Anamnese, (Hepatitis-B-Marker negativ, Stoffwechselstörungen ausgeschlossen, kein Alkoholkonsum) bei 2 Patienten aus Gruppe II gefunden.

5) Ungeklärte Ätiologie

3 Patienten aus Gruppe I und 1 Patient aus Gruppe II konnten ätiologisch nicht klassifiziert werden. Alkohol kam bei diesen Patienten als Ursache sicher nicht in Frage, ein Hepatitis-Suchprogramm war nicht durchgeführt worden. Zudem lieferte der histologische Befund keine Hinweise auf eine hepatitische Genese. Diese Zirrhosen wurden als kryptogen eingestuft.

6) Ätiologie der juvenilen Zirrhosen

Interessant war die Ätiologie der manifesten Zirrhosen der 6 Patienten (3 weibl., 3 männl.), die der Altersklasse zwischen 15 und 2o Jahren angehörten. ("juvenile Cirrhosen"). Alkoholkonsum konnte bei allen 6 Patienten sicher ausgeschlossen werden. Bei 4 Patienten mußte eine NonA/NonB-Hepatitis als Ursache angenommen werden, bei 1 Patient eine Hepatitis B mit HBs-Ag und HBe-Ag Persistenz. Bei 1 Patient blieb die Ätiologie ungeklärt.

4. D I S K U S S I O N

Unsere Ergebnisse zeigen, daß sich jüngere Patienten im Vergleich zu wesentlich älteren hinsichtlich der Ä t i o - l o g i e der Leberzirrhose nicht signifikant unterscheiden: In beiden Altersgruppen steht die alkoholisch bedingte Leberzirrhose mit 7o % bei den jüngeren Personen und 59 % bei den älteren an der Spitze der ätiologischen Faktoren, gefolgt von Zirrhosen viraler Genesé bei 17 % der jüngeren und 25 % der älteren Patienten bzw. von selteneren Zirrhoseursachen. (Tab. 2) Bei der Feststellung, inwieweit fortgesetzter Alkoholismus zur Leberzirrhose führt, sind die Angaben überaus wechselnd: Bei 5-95 % der Patienten wird eine alkoholische Ätiologie der Leberzirrhose angenommen (12). Riva (4o) führt die Diskrepanz zwischen den verschiedenen Autoren mit darauf zurück, daß den einzelnen Studien unterschiedliche Patientengruppen zugrunde gelegt wurden: teils handelte es sich um histologisch gesicherte Zirrhosen (16, 29), teils genügten sonographische und klinisch-chemische Hinweise für die Annahme einer Zirrhose, wie bei einem Teil der Patienten in der Studie von Epple (11). Auch die große Kopenhagener Leberzirrhose-Studie (55) geht von einer Selektion insofern aus, als Patienten über 8o Jahre oder Steroid-behandelte Patienten nicht eingeschlossen wurden.
Weiterhin können die Kriterien, nach denen die ätiologische Klassifikation vorgenommen wurde, zu den unterschiedlichen Ergebnissen beitragen: Einige Autoren teilten nach anamnestischen Gesichtspunkten ein (6, 13, 14), andere nach morphologischen (2, 2o, 41). Zu Recht fordert Thaler (52) jedoch, daß die ätiologische Diagnose nicht allein auf Grund des morphologischen Befundes gestellt wird, sondern daß zusätzlich die Anamnese und die Labordaten mit einbezogen werden, da allein aus dem pathologischen Bild keine exakten Rückschlüsse auf die Ätiologie zulässig sind.

Tab. 2: Prozentuale Verteilung ätiologischer Faktoren bei Patienten mit Leberzirrhose

Autoren	1	2	3	4	
Holzner (18), 1956	15,7	21,o	7,7	46,8	%
Péquignot (38), 1961	83,o	3,6	-	-	%
Creutzfeldt / Beck (6), 1966	39	34	12	27	%
Gigglberger (16), 1968	34	25	-	28	%
Martini (3o), 197o	45	27	-	21	%
Beck (1), 1978	4o	3o	1o	2o	%
Tygstrup (55), 1979	4o	15	-	45	%
Saunders (43), 1981	52	12	1	35	%
Müting (35), 1982	25,o	31,4	2o,o	23,7	%
Marosi (29), 1983	49,6	25,o	6,5	18,9	%
Unsere Studie:					
Gruppe I	7o	17	3	5	%
Gruppe II	59	25	9	2	%

1 : Alkohol
2 : Virushepatitis
3 : Gallenwegserkrankungen, Stoffwechselstörungen
4 : kryptogen

Vor allem in den letzten Jahren gewinnt die Noxe Alkohol als ätiologischer Faktor bei der Zirrhoseentstehung zunehmend an Bedeutung - offenbar hauptsächlich in Mittel- und Südeuropa und in den USA (4). Wie rasch sich die alkoholische Genese der Leberzirrhose in den letzten Jahrzehnten zum zentralen Faktor für die Zirrhoseentstehung entwickelt hat, geht aus einer Aufstellung von Luchmann(25) hervor, welche im Zeitraum von 1949 bis 1977 einen Anstieg von 8,5 % auf nahezu 6o % erkennen läßt:

	n	alkoholische Genese
Kalk 1949 - 56	542	8,5 %
Hartmann 1946 - 56	62	22,6 %
Creutzfeldt 1942 - 62	56o	33,o %
Gigglberger 196o - 66	2oo	57,5 %
Luchmann - 67	316	4o,o %
- 77	529	59,7 %

Unsere eigenen Daten zeigen, daß in jüngster Zeit bei 7o % jüngerer Erwachsener bereits eine derartige Ätiologie der Erkrankung angenommen werden muß. Im höheren Lebensalter beträgt dieser Prozentsatz 59 %.
Alkohol nimmt aber nicht nur unter den Zirrhoseursachen einen immer größeren Raum ein, sondern er wird auch direkt für die Zunahme der Zirrhosemorbidität verantwortlich gemacht (4, 48, 54, 56). Junge (19) korreliert den Pro-Kopf-Alkoholkonsum in Deutschland, der von 1955 bis 1978 um 128 % gestiegen ist mit der Zirrhosemortalität, die sich im gleichen Zeitraum um 167 % erhöht hat. Von vielen Autoren werden übereinstimmend die tägliche Alkoholmenge und die Kontinuität des Alkoholkonsums als entscheidende Kriterien betrachtet (3, 19, 25, 48, 51). Millward (33) macht die Entwicklung zur Zirrhose vom kontinuierlichen Stimulus des ätiologischen Faktors abhängig. T ä g l i c h e r Alkoholkonsum wurde in unserer Studie in beiden Gruppen von ca. 8o % der Patienten angegeben.

Daneben ist die D a u e r des Alkoholkonsums für die Zirrhosegenese entscheidend: Nach Thaler (51) entwickeln ca. 1o % der Alkoholiker eine Zirrhose, falls der Alkoholabusus seit 6-1o Jahren besteht, 2o % der Alkoholiker bei einer Trinkdauer zwischen 1o und 15 Jahren und ca. 5o % der Alkoholiker bei einem Alkoholkonsum seit mehr als 15 Jahren. Junge (19) setzt die Wahrscheinlichkeit, nach regelmäßigem Alkoholkonsum über eine Dauer von 25 Jahren eine Zirrhose zu entwickeln, mit 5o % an. Filippini (12) gibt für die Zirrhoseentstehung bei Gewohnheitstrinkern eine durchschnittliche Trinkdauer von 15 Jahren an, mit einer individuellen Schwankungsbreite von 3 bis 3o Jahren. Diese Angaben ließen sich mit der Altersverteilung unserer Patienten bis 4o Jahre in Einklang bringen: entsprechend dem Überwiegen der alkoholischen Genese der Zirrhose und der damit verbundenen längeren Zeitspanne bis zur Zirrhoseentstehung, wurde in Gruppe I ein Erkrankungsalter zwischen 3o und 4o Jahren am häufigsten beobachtet. Von den jüngeren Patienten gaben gut zwei Drittel eine Trinkdauer über 1o Jahre, knapp ein Drittel eine Trinkdauer seit 5-1o Jahren an. Im Gegensatz dazu gaben nahezu alle Patienten (96 %) aus Gruppe II an, schon länger als 1o Jahre Alkohol zu trinken. Die von den jüngeren Patienten signifikant häufiger angegebene kürzere Trinkdauer bis zur Entstehung einer Zirrhose könnte folgende Ursachen haben:

a) Die Diagnose "Zirrhose" wurde bei den jüngeren Patienten zu einem früheren Zeitpunkt innerhalb des Krankheitsgeschehens gestellt. Die Tatsache, daß in Gruppe II die Zirrhose signifikant häufiger autoptisch nachgewiesen wurde, stützt diese Überlegung, denn bei diesen Patienten dürfte der Zeitpunkt der Zirrhoseentstehung weit vor der ersten Diagnosestellung, eben der Autopsie, liegen.
b) Neben Alkohol werden noch weitere Faktoren wirksam, die dafür verantwortlich sind, daß die Zirrhoseentwicklung bei diesen Patienten einen kürzeren Zeitraum in Anspruch nimmt.

Diese Behauptung wird durch die oben aufgeführten Ergebnisse von Thaler (53) gestützt, wonach nur 5o % der Alkoholiker eine Zirrhose entwickeln. Auch Sherlock (47) nimmt außer der toxischen Alkoholwirkung noch eine individuelle Anfälligkeit an. Mezey (31), Schenker (45) und Filippini (12) führen diese individuelle Anfälligkeit auf die Interferenz von genetischen, hormonellen und alimentären Faktoren zurück. Mills (32) und Luchmann (25) suchen die Erklärung für die unterschiedlichen Alkoholauswirkungen in Gendefekten mit immunologischen Folgen. Smith (49) wies nach, daß die IgA- und IgG-Spiegel bei Patienten mit alkoholischer Zirrhose signifikant höher waren im Vergleich zu Alkoholikern ohne Zirrhose. Hinsichtlich möglicher genetischer Faktoren konnten Eddlestone (8) und Mills (32) nachweisen, daß das HLA-B8-Antigen gehäuft bei alkoholischen Zirrhosen, nicht jedoch bei Patienten mit einer alkoholischen Fettleber vorkommt. Die Autoren nahmen deshalb eine erhöhte Suszeptibilität der Träger dieses Merkmals für die Entwicklung eines alkoholtoxischen Leberschadens an.

Inwieweit genetische und immunologische Faktoren die unterschiedliche Entwicklungsdauer bis zur Zirrhose in beiden Gruppen beeinflußten, muß vorerst offen bleiben.

Hinsichtlich der Q u a n t i t ä t des Alkoholverbrauchs stimmen unsere Ergebnisse weitgehend mit denjenigen früherer Studien überein. So lagen bei uns 89 % der jüngeren Patienten und 83 % der Patienten zwischen 5o und 6o Jahren bei einem Alkoholkonsum von über 16o g pro Tag. In einer Studie von Thomson (54) konnte bei 6o % der Zirrhosepatienten ein täglicher Alkoholkonsum von über 16o g pro Tag angenommen werden. Bei Saunders (43) lag der durchschnittliche Alkoholkonsum bei 152 g/die für männliche Zirrhosepatienten und bei 112 g/die für weibliche.Bei all diesen Angaben sollte man sich aber immer wieder die Unzuverlässigkeit vor Augen führen, mit der anamnestische Daten über die Alkoholmenge behaftet sind. Die von Péquignot (38) und Filippini (12) geschätzte kritische

Grenze für die tägliche Alkoholmenge wurde in den letzten Jahren zu weit niedrigeren Alkoholmengen hin verschoben. Filippini (12) zum Beispiel setzte den Bereich der "Unschädlichkeit" bei weniger als 8o g reinen Alkohols/die an, den Bereich der "Gefährdung" bei 8o-16o g/die und die Zone "hoher Gefahr" bei über 16o g/die. Demgegenüber legte Eisenburg (9) die Grenze der zur Zirrhose führenden Alkoholmenge für Männer bei 1oo-12o g/die, für Frauen bei 2o-4o g/die fest. Luchmann (25), Junge (19) und Lieber (23) gehen noch weiter und betrachten 6o g reinen Alkohol/die bei Männern und 2o-3o g Alkohol/die bei Frauen als kritische Grenze. Diese Angaben zeigen deutlich, daß die kritischen Grenzen von 2o bzw. 6o g reinen Alkohols bei den bei uns üblichen Trinkgewohnheiten schnell überschritten werden können.

Interessant ist die für Frauen geschätzte, weit niedrigere Toleranzgrenze für Alkohol. Die höhere Alkoholtoxizität bei Frauen im Vergleich zu Männern konnte auch in unserer Studie bestätigt werden: 4o % der Frauen mit manifester Zirrhose lagen mit ihrem Alkoholkonsum unter 6o g/die, während nur 7 % der männlichen Patienten unter dieser Grenze blieben. Saunders (42) gibt mehrere Gründe für die Geschlechtsdifferenzen an: erstens sei das Körpergewicht von Frauen im Durchschnitt geringer als das von Männern. Zweitens sei der Fettanteil am Gesamtkörpergewicht bei Frauen größer. Dementsprechend erreichten Frauen bei gleicher Alkoholmenge höhere Blutspiegel, da Alkohol schlecht vom Fettgewebe aufgenommen werde. Drittens zeigten Frauen andere immunologische Reaktionen, so würden zum Beispiel Autoimmunprozesse bei Frauen häufiger beobachtet. Daß trotz der gesteigerten Empfindlichkeit der Frauen gegenüber Alkohol das männliche Geschlecht bei den alkoholischen Zirrhosen um das zwei- bis zehnfache (33) überwiegt, dürfte wohl hauptsächlich am allgemein geringeren Alkoholkonsum bei Frauen liegen. Allerdings scheint die Häufigkeit alkoholischer Zirrhosen bei Frauen im Steigen begriffen zu sein (34), entsprechend dem - heute auch für Frauen

üblichen - gesteigerten Alkoholverbrauch.

Die v i r a l e Ä t i o l o g i e (B, NonA/NonB) kommt als weitere häufige Ursache für eine Leberzirrhose in Betracht. In unserer Untersuchung mußte eine virale Genese der Zirrhose bei 17 % der Patienten bis 4o Jahre und bei 25 % der Patienten zwischen 5o und 6o Jahren angenommen werden. Diese Ergebnisse liegen innerhalb des Rahmens, der von früheren Studien vorgegeben wurde (vgl. Tab. 2). Während jedoch in früheren Arbeiten die zum Teil unsicheren Angaben der Patienten, einmal eine Gelbsucht durchgemacht zu haben, als Hinweis auf die virale Genese gewertet wurden (11, 16), konnte in unserer Studie die hepatitische Genese durch den positiven Nachweis von Hepatitis-B-Markern bestätigt werden. Durch diese Objektivierungsmöglichkeit wird die Validität unserer Untersuchung aus zwei Gründen wesentlich verbessert: Erstens muß berücksichtigt werden, daß bei einem Patienten mit der anamnestischen Angabe einer "Gelbsucht" zahlreiche differentialdiagnostischen Möglichkeiten des Ikterus zusammenfließen können. Zweitens verläuft ein großer Teil aller akuten Virushepatitiden, namentlich solcher der B-Virus- und NonA/NonB-Virusgenese, anikterisch. Die allein auf Grund von Patientenangaben geschätzte Hepatitishäufigkeit muß deshalb mit Vorbehalt betrachtet werden. In diesem Zusammenhang wies Epple (11) auf das Problem der klinisch asymptomatischen Hepatitiden hin und stufte daher die angegebenen Häufigkeiten für Zirrhosen viraler Genese als minimalen Schätzwert für die wirkliche Häufigkeit von hepatitischen Zirrhosen ein. In unserer eigenen Untersuchung konnte bei 5 von 6 Patienten mit juveniler Zirrhose im Alter von 15-2o Jahren eine durchgemachte Hepatitis ätiologisch identifiziert werden. Auf Grund des jugendlichen Alters der Patienten ist es wahrscheinlich, daß die Entwicklung der Zirrhose hier wesentlich schneller abgelaufen ist als bei den alkoholischen Zirrhosen, wenn sich auch der genaue Zeitpunkt der Virusinfektion und der

Infektionsweg selber im Nachhinein nicht mehr feststellen lassen.
Nahezu 3/4 unserer Patienten mit posthepatitischer Leberzirrhose sind männlich, ein Befund, der sich mit Resultaten anderer Untersucher (27, 33) deckt, dessen Interpretation jedoch zum gegenwärtigen Zeitpunkt lediglich spekulativ möglich ist.

Neben Alkohol und Hepatitis-Viren gewinnt die K o m b i n a t i o n m e h r e r e r z i r r h o g e n e r F a k t o r e n in der letzten Zeit zunehmend an Bedeutung (17). Beck (1) nimmt bei zwei Drittel der Zirrhosen eine multifaktorielle Ätiologie an. Inwieweit sich die einzelnen Faktoren gegenseitig beeinflussen, bleibt noch größtenteils offen. Neue Daten von Onishi et al. (37) konnten nachweisen, daß die Entwicklung einer Zirrhose wesentlich beschleunigt wird, falls von Hbs-Ag positiven Patienten zusätzlich übermäßig Alkohol getrunken wird. Er setzte das Alter von Zirrhosepatienten bei Diagnosestellung in Beziehung zu ihrem Alkoholkonsum und dem Hbs-Ag-Nachweis:

	Durchschnittliches Alter ± Standardabweichung
Alkohol und positives Hbs-Ag (n = 1o)	38,8 ± 8 Jahre
Kein Alkohol und positives Hbs-Ag (n = 15)	46,3 ± 14,2 Jahre
Alkohol und negatives Hbs-Ag (n = 92)	47,9 ± 8,6 Jahre
Kein Alkohol und negatives Hbs-Ag (n = 36)	56,3 ± 9,2 Jahre

Auch Marosi et.al. (29) kamen in ihren Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß das Zusammentreffen einer Hepatitis B - Infektion mit chronischem Alkoholkonsum die Entwicklung einer Zirrhose begünstigt. Dagegen vertritt Chevilotte (5) die Meinung, daß sich beide Faktoren bezüglich der Zirrhoseentstehung nicht zwangsläufig gegenseitig negativ beeinflussen müssen.

Ähnlich wie in anderen Untersuchungen beschrieben (vgl. Tab. 2), traten auch in unserer Arbeit Gallenwegserkrankungen, Stoffwechselstörungen und vaskuläre Ursachen in den Hintergrund. Trotz der geringen Fallzahlen ergab sich aber die für die einzelnen Krankheiten typische Alters- und Geschlechtsverteilung.
So wurde eine primär biliäre Zirrhose, eine Erkrankung von Frauen mittleren Alters, bei 2 Patientinnen zwischen 5o und 6o Jahren und bei 1 Patientin unter 4o Jahre diagnostiziert.
Eine Hämochromatose, gekennzeichnet durch eine positive Eisenbilanz mit pathologischen Eisenablagerungen in verschiedenen Organen, konnte bei einem männlichen Patienten unter 4o Jahren festgestellt werden.
Die "cirrhose cardiaque", eine Stauungszirrhose bei chronischer Rechtsherzinsuffizienz, fand sich bei einem Patienten. Gerade diese Zirrhoseform ist in den letzten Jahren durch die Ausweitung der Herzinsuffizienzbehandlung mit Digitalispräparaten selten geworden.
Entsprechend der Seltenheit anderer, zur Zirrhose führender Stoffwechselstörungen, fand sich in unserem relativ kleinen Patientenkollektiv kein Patient, bei dem eine der folgenden Krankheiten als Ursache für die Zirrhose in Frage kam: Morbus Wilson, Porphyria cutanea tarda, Galaktosämie, Fructoseintoleranz, Typ 4 der Glykogenspeicherkrankheiten, Tyrosinämie, alpha-1-Antitrypsinmangel, Mukoviszidose, Cholesterinesterspeicherkrankheiten.

Neben Alkohol, Viren, der Kombination zirrhogener Faktoren und seltenen Stoffwechselerkrankungen muß ein Teil der Patienten mit Leberzirrhose hinsichtlich ihrer Ätiologie nach wie vor als " k r y p t o g e n " angesprochen werden. Dieser Prozentsatz liegt bei uns mit 3,3 % sehr niedrig. Dies mag zum einen, wie aufgeführt, auf die verbesserten diagnostischen Möglichkeiten, namentlich die zusätzliche immunologische Diagnostik, zurückgeführt werden (24). Zum anderen konnte von uns eine NonA/NonB-Hepatitis - nach Ausschluß aller sonstigen Zirrhoseursachen - relativ häufig, nämlich bei 8 % in Gruppe I, bzw. bei 4 % in Gruppe II, als ätiologisches Agens betrachtet werden. Bei den von uns als kryptogen eingestuften Zirrhosen konnte nicht definitiv abgeklärt werden, ob eine Hepatitis, Medikamente oder eine Addition mit nicht erkanntem Alkoholabusus causal in Frage kamen. Der bis zu sechsmal höhere Prozentsatz der kryptogenen Zirrhosen in zahlreichen anderen Studien (1, 11, 16) mag daran liegen, daß hier in der Tat zum Teil nicht erkannte Hepatitiden, zum Teil nicht angegebener Alkoholabusus, aber auch verschwiegener, langjähriger Medikamentenabusus (7) eine ätiologische Rolle spielen.

Zusammenfassend läßt sich zur Ätiologie der Leberzirrhose sagen, daß sowohl bei den jüngeren als auch bei den älteren Patienten in unserer Studie Alkohol die wichtigste Rolle unter den Zirrhoseursachen spielt. Diese Dominanz des Alkohols in der Ätiologie kann das eindeutige Überwiegen des männlichen Geschlechts unter den Zirrhosepatienten erklären. Aufschlußreich unter sozialmedizinischem Aspekt ist neben der Geschlechtsverteilung auch der bemerkenswerte Wandel der Altersstruktur der Zirrhosepatienten: 1968 waren nur etwa 9 % der Zirrhosepatienten unter 4o Jahre alt. In einer Studie von 1976 betrug der Prozentsatz über 11 % (11), und unsere Studie zeigt, daß über 2o % der Zirrhosepatienten, die von 1978-198o in der Medizinischen Klinik Tübingen aufgenommen wurden, jünger als 4o Jahre

waren. Bemerkenswert ist auch der Häufigkeitsgipfel der Altersverteilung, welcher in unserer Untersuchung zwischen 4o und 5o Jahren lag, in der Studie von Gigglberger (16) und Epple (11) dagegen deutlich in die höheren Altersklassen zwischen 5o und 6o Jahren verschoben war.
Vor diesem Hintergrund ergibt sich die Forderung nach einer möglichst frühen Diagnosestellung, namentlich bei jungen Patienten.

Dies führt zur Frage der Wertigkeit a n a m n e s t i s c h e r Angaben, p h y s i k a l i s c h e r Untersuchungsbefunde und l a b o r c h e m i s c h e r Parameter bei Patienten mit bereits manifester Zirrhose. Dabei ist zu beachten, daß klinische Manifestationen der Leberzirrhose hauptsächlich zu erwarten sind:

1) bei temporären massiven Leberzellnekrosen im Stadium der Zirrhoseentwicklung,
2) als Folge des Leberzellausfalles und der portalen Hypertension im Stadium des vollständigen bindegewebigen Umbaues.

Daraus folgt einerseits, daß der Krankheitsprozess lange Zeit klinisch stumm, ohne subjektive Beschwerden von Seiten des Patienten verlaufen kann. Das heißt, die Zirrhose bleibt latent und die Diagnose wird zufällig im Rahmen klinisch-chemischer Untersuchungen oder autoptisch post mortem gestellt. In der Kopenhagener Studie (55) betrug der Prozentsatz derartiger "latenter" Zirrhosen ca. 2o %, und nur etwa ein Drittel der von Machnik (26) im Obduktionsgut festgestellten Zirrhosen waren klinisch bekannt gewesen.
Andererseits aber wird die Diagnose "Leberzirrhose" bei vielen Patienten erst gestellt, wenn sich deutliche Dekompensationszeichen wie Ascites, Ösophagusvarizenblutungen oder Gerinnungsstörungen zeigen. Saunders (43) berichtet, daß in seiner Untersuchung bereits mehr als zwei Dittel der Patienten bei der Erstdiagnose Zeichen der

Dekompensation aufwiesen.

In der Kopenhagener Studie (55) wurden die Symptome zusammengestellt, die von den Patienten rückblickend für die erste Manifestation der Krankheit angesehen wurden: Rund 25 % gaben spezifische hepatische Symptome wie Gelbsucht, Ascites, Ödeme, acholische Stühle, Melanae oder Encephalopathie an, über 5o % dagegen unspezifische Beschwerden wie körperliche Schwäche, Müdigkeit, Dyspepsien, Fieber und Gewichtsverlust. Müting (35) und Bode (3) kamen in ihren Untersuchungen zu ähnlichen Ergebnissen. Millward-Sadler und Wright (33) untersuchten die ersten Krankheitssymptome jeweils gesondert für die einzelnen ätiologisch unterschiedlichen Formen der Zirrhose. Danach sind die ersten Symptome abhängig vom ätiologischen Agens. So dominierten zum Beispiel unspezifische Symptome wie Übelkeit, dyspeptische Beschwerden und Müdigkeit bei alkoholischen Zirrhosen und bei HBs-Ag negativer chronisch aggressiver Hepatitis. Ikterus und Pruritus wurden am häufigsten bei primär biliärer Zirrhose gefunden, Fieber hauptsächlich bei alkoholischer Zirrhose. Leider wurde in der Arbeit nicht angegeben, inwieweit die gefundenen Unterschiede als signifikant betrachtet werden können.

In unserer Arbeit wurde der Grund zur Klinikeinweisung und Angaben der Patienten über Urin-/Stuhlverfärbung zur Beurteilung der ersten Krankheitssymptome herangezogen. In Übereinstimmung mit Angaben in der Literatur (3, 33, 35, 43, 55) waren auch bei uns unspezifische Symptome (epigastrische Beschwerden, Gewichtsverlust) oder Einweisungsdiagnosen wie "Verdacht auf Leberparenchymschaden", "Fettleber", "unklare Lebervergrößerung" und "Alkoholintoxikation" häufig vertreten. Spezifische Symptome wie Ascites, obere Gastrointestinalblutung, Ikterus und Urin-/Stuhlverfärbung waren bei rund 5o % der Patienten mit ein Einweisungsgrund. Interessant war, daß bei den jüngeren Patienten "Ikterus" und bei den Patienten zwischen 5o und 6o Jahren "Obere Gastrointestinalblutung" signifikant häufiger als Einweisungsgrund angegeben wurde. Dies könnte mit

daran liegen, daß bei den jüngeren Patienten die Diagnose zu einem frühen Zeitpunkt innerhalb des Krankheitsgeschehens gestellt wurde, bei dem noch Leberzellnekrosen und Parenchymregeneration bzw. bindegewebige Reparation vorherrschten. Dagegen wurde die Diagnose bei den älteren Patienten zu einem Zeitpunkt gestellt, bei dem die anatomische Progredienz zum Stillstand gekommen ist, das heißt ein vollständiger bindegewebiger Umbau bereits stattgefunden hat, und bei dem nun die klinische Symptomatik der portalen Hypertension in den Vordergrund getreten ist. Dafür sprechen auch einige laborchemische Befunde, was später genauer ausgeführt wird.

Eine weitere Möglichkeit zur frühen Diagnosestellung bietet der physikalische U n t e r s u c h u n g s b e f u n d . Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die Häufigkeit einzelner Parameter in verschiedenen Studien.
Entsprechend den Angaben in der Literatur (3, 35, 36) befand sich auch die Mehrzahl unserer Patienten in einem guten Ernährungszustand.
Große Aufmerksamkeit wird auch den Leberhautzeichen geschenkt, die laut Müting (35) schon frühzeitig Hinweise auf den zirrhotischen Umbau der Leber liefern. In unserer Studie wurden Spider naevi und ein Palmar-/Fußballenerythem bei den Patienten bis 4o Jahre signifikant häufiger beobachtet. Neumayr (36) sieht das Aufschießen von Spider naevi als Hinweis für die Floridität des Krankheitsprozesses an, und Knoblauch (21) setzt die Zahl der Spider naevi direkt als Gradmesser für die Aktivität des Krankheitsprozesses ein. Dies würde aber bedeuten, daß - wie schon oben ausgeführt - bei den jüngeren Patienten ein aktiveres Stadium, mit Leberzellnekrosen und reparativen Vorgängen, vorliegt.
Auch die Lebergröße und die Asciteshäufigkeit der Patienten unserer Studie lieferte weitere Hinweise auf den unterschiedlichen Aktivitätsgrad in beiden Gruppen. Bei den Patienten bis 4o Jahre fanden sich starke Lebervergrößer-

Tab. 3: Häufigkeit einzelner Untersuchungsbefunde in verschiedenen Studien

	Tygstrup/ Ranek (55) 1979	1) Millward- Sadler(33) 1979	2) Bode (3) 1981	3) Unsere Studie
Spider naevi	33 %	1o-7o %	74 %	57 %/37 %
Palmarerythem	5o %	-	66 %	26 %/11 %
Hepatomegalie	66 %	4o-9o %	91 %	79 %/74 %
Ascites	2o %	-	52 %	27 %/47 %
Splenomegalie	1o %	2o-6o %	56 %	31 %/19 %
Ösophagusvarizen	16 %	-	6o %	35 %/53 %
hepatische Encephalopathie	6-1o %	-	-	15 %/13 %

1) Angaben schwanken, je nach dem zugrundeliegenden ätiologischen Faktor

2) ausschließlich alkoholische Zirrhosen

3) erste Angabe : Patienten bis 4o Jahre
zweite Angabe: Patienten zwischen 5o und 6o Jahre

ungen über 15 cm in der MCL bei 42 %, bei den älteren Patienten bei nur 16 %. Dagegen waren bei ihnen mäßige Vergrößerungen signifikant häufiger zu beobachten. Müting (35) sieht die ausgeprägte Hepatomegalie - bei uns v.a. bei den jüngeren Patienten beobachtet - zum Teil als Zeichen von Regenerationsvorgängen an, während eine Abnahme der Lebergröße - bei uns v.a. bei den älteren Patienten beobachtet - Folge von verstärkter Narbenbildung sein kann.
In unserer Studie hatten die älteren Patienten signifikant häufiger einen Ascites entwickelt, als Hinweis darauf, daß bei den älteren Patienten die klinischen Folgen der Dekompensation im Vordergrund stehen. Bei Patienten zwischen 5o und 6o Jahren konnten auch häufiger Ösophagusvarizen nachgewiesen werden, nämlich bei 53 % gegenüber 35 % bei den Patienten bis 4o Jahre.
Eine hepatische Encephalopathie - ebenfalls als Dekompensationszeichen zu werten - wurde bei unseren Patienten nur selten festgestellt, wohl auch deshalb, weil die Zeichen, die für eine Encephalopathie sprechen, sehr diskret und damit schwer zu erkennen sein können (28, 5o).

Hinsichtlich der L a b o r p a r a m e t e r für die Beurteilung des Aktivitäts- und Kompensationsgrades einer Zirrhose muß festgestellt werden, daß kein Laborparameter vorliegt, dessen pathologische Veränderung allein zuverlässig auf eine Zirrhose hinweist. Ellis (1o) berichtet, daß die Enzymkonzentrationen unspezifisch bei vielen Leber- und Gallekrankheiten ansteigen, sodaß ihre differentialdiagnostische Bedeutung gering ist. Lediglich die unterschiedliche Verteilung der Enzyme innerhalb der Zelle läßt, bei deren Konzentrationsänderung im Serum, gewisse Rückschlüsse auf pathophysiologische Vorgänge zu (39): So zeigt eine Erhöhung der GPT (Lokalisation im Cytosol) und der GOT (im Cytosol und in den Mitochondrien lokalisiert) eine Zellwandpermeabilitätsstörung an, während die ausschließlich mitochondrial lokalisierte GLDH einen nekrotisierenden

Schub mit Leberzelluntergang signalisiert.
Auch muß bedacht werden, daß ca. 1/4 aller Zirrhosepatienten (35) einen nahezu unauffälligen biochemischen Status bieten, der damit die Diagnose"Zirrhose" keinesweges ausschließt. Müting (35) ordnet diese biochemisch stummen Zirrhosen als i n a k t i v und k o m p e n s i e r t ein.
Hingegen ist mit dem Vorliegen einer a k t i v e n Zirrhose zu rechnen, wenn die Transaminasen auf über das 4-fache der Norm ansteigen oder jeweils die Transaminasen und die Gammaglobuline auf über das 2-fache der Norm (55).

Eine d e k o m p e n s i e r t e Zirrhose liegt dagegen vor, wenn das funktionstüchtige Leberparenchym und damit die Syntheseleistung der Leber abnimmt (55). Die Gesamteiweiß- und Albuminkonzentration im Serum, der Quickwert und die Cholinesteraseaktivität im Serum eignen sich dabei gut für die Beurteilung der hepatischen Syntheseleistung.
Die Einteilung der Zirrhosen in inaktiv- aktiv- dekompensiert in Bezug auf den biochemischen Status zeigte in unserer Studie folgendes Bild:
In Gruppe I konnten ca. 25 % und in Gruppe II etwa 4o % der Zirrhosen als stumm (i n a k t i v) eingestuft werden.
Der Anteil der a k t i v e n Zirrhosen betrug in Gruppe I etwa 5o %, in Gruppe II dagegen nur etwa 25 %. Dabei lieferten v.a. die Differenzen in der Bestimmung der GOT- und GLDH-Aktivitäten im Serum wichtige Hinweise auf die unterschiedliche Floridität des Krankheitsprozesses in beiden Gruppen: Ein deutlich geringerer Prozentsatz der jüngeren Patienten im Vergleich zu den älteren wies normale GOT-Werte im Serum auf, während sich GOT-Anstiege auf 5o-2ooU/l bei den jüngeren Patienten signifikant häufiger fanden. Bei der GLDH-Bestimmung fiel auf, daß bei den Patienten der Gruppe II häufiger normale GLDH-Konzentrationen bestimmt wurden, während bei den jüngeren Patienten häufiger GLDH-Anstiege - als Zeichen der Leberzellnekrose - vorgefunden

wurden.

D e k o m p e n s i e r t e Zirrhosen fanden sich in Gruppe I bei etwa 2o % der Patienten, in Gruppe II betrug der entsprechende Anteil fast 5o %. Dabei sprachen die signifikanten Differenzen, die bei der Bestimmung des Gesamteiweißes, der Albuminkonzentration und der Cholinesteraseaktivität im Serum zwischen beiden Gruppen gefunden wurden, für eine deutlich bessere Syntheseleistung der Leber bei den Patienten bis 4o Jahren im Vergleich zu den 5o- bis 6o-jährigen Patienten. Die Gesamteiweißkonzentration war bei unseren Patienten bis 4o Jahre bei über 8o % normal oder erhöht, bei den 5o- bis 6o-jährigen Patienten nur bei 6o %. Auch wiesen 57 % der jüngeren Patienten noch normale Albuminkonzentrationen auf, während nur 36 % der älteren Patienten bezüglich der Albuminkonzentration innerhalb des Normbereichs lagen. Die Bestimmung der Cholinesterase ergab bei der Hälfte der jüngeren Patienten und nur bei einem Viertel der älteren noch normale Aktivitäten.

Weiterhin war auffällig, daß sich in unserer Studie signifikante Unterschiede in beiden Gruppen bei der Bestimmung der Hämoglobinkonzentration und der Thrombozyten im Serum ergaben: normale Hämoglobinkonzentrationen konnten in Gruppe I noch bei 66 % und normale Thrombozytenzahlen bei knapp über der Hälfte der Patienten festgestellt werden. Bei den 5o- bis 6o-jährigen Patienten hatten dagegen nur 48 % eine normale Hämoglobinkonzentration und nur 32 % Thrombozytenzahlen innerhalb des Normbereiches. Mehrere Autoren (44, 46) weisen darauf hin, daß die Zirrhose häufig mit hämatologischen Pathologica vergesellschaftet ist.

Die übrigen biochemischen Bestimmungen ließen keine Rückschlüsse auf einen unterschiedlichen Aktivitäts- und Kompensationsgrad der Zirrhosen in beiden Altersklassen zu.

Zusammenfassend führen unsere Daten zu folgenden Schlußfolgerungen:

1) Hinsichtlich der Ätiologie der Leberzirrhose ließen sich zwischen beiden Altersgruppen keine Differenzen feststellen. Alkohol war in beiden Altersklassen die Hauptursache der Erkrankung. Auch die übrigen ätiologischen Zirrhosefaktoren (Viren, Stoffwechselstörungen, Gallenwegserkrankungen) waren in beiden Gruppen etwa gleich häufig vertreten.
   Solange Alkohol hauptsächlich für die Zunahme der Zirrhosemorbidität verantwortlich ist, kann nur ein Zurückdrängen dieses ätiologischen Faktors positive Auswirkungen auf die Zirrhosehäufigkeit haben. Besondere Beachtung sollte dabei Jugendlichen und jungen Erwachsenen geschenkt werden, da sie in zunehmendem Maße - wie unsere Studie gezeigt hat - durch die Folgen übermäßigen Alkoholkonsums gefährdet sind.
2) Hinsichtlich einiger anamnestischer, klinischer und laborchemischer Befunde zeigt unsere Studie, daß die Leberzirrhosen von Patienten in der Altersgruppe bis 4o Jahre durch ein florides Krankheitsgeschehen jedoch ohne Zeichen der Dekompensation charakterisiert sind. Demgegenüber stehen bei den 5o- bis 6o-jährigen Patienten die Komplikationen der Zirrhose (portale Hypertension, verminderte hepatische Syntheseleistung) im Vordergrund.

Tygstrup (55) sieht die größere Aktivität - die auch er vor allem bei jüngeren Patienten beobachtet hat - nicht als Zeichen für einen schnelleren Krankheitsverlauf an, sondern als Ausdruck eines akuten Anfangsstadiums bei guter Regenerationsfähigkeit des betroffenen Organs. Inwieweit das Fortschreiten der Zirrhose bei diesen Patienten aufgehalten werden kann, muß noch offen bleiben.
Auch die Frage, warum bei den älteren Patienten ein größerer Anteil der Zirrhosen latent verläuft und die Diagnose erst beim Auftreten klinischer Dekompensationszeichen oder bei der Autopsie gestellt wird, kann zum

jetzigen Zeitpunkt noch nicht beantwortet werden. Möglicherweise spielen auch hier immunologische Vorgänge eine Rolle.

5. Z U S A M M E N F A S S U N G

12o Patienten mit histologisch gesicherter Leberzirrhose aus den Jahren Januar 1978 bis Dezember 198o (Medizinische Universitätsklinik Tübingen) bzw. Januar 198o bis September 1982 (Fachbereich Gastroenterologie der Medizinischen Klinik Esslingen) wurden retrospektiv untersucht. Dabei wurde Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zu 4o Jahre alt waren (n=64) eine Gruppe von 51- bis 6o-jährigen Patienten (n=56) gegenübergestellt. Die vergleichende Untersuchung der beiden Altersgruppen führte zu folgenden Ergebnissen:

1) Hinsichtlich der Ä t i o l o g i e der Zirrhose ließen sich keine Unterschiede in beiden Altersklassen feststellen. Alkohol war mit 7o % in Gruppe I bzw. 59 % in Gruppe II der mit Abstand am häufigsten ermittelte ätiologische Faktor für eine Zirrhose. An zweiter Stelle folgte die virale Zirrhosegenese mit 17 % in Gruppe I und 25 % in Gruppe II. Andere Zirrhoseursachen, wie Gallenwegserkrankungen und Stoffwechselstörungen (3 % in Gruppe I bzw. 9 % in Gruppe II) und die kryptogenen Zirrhosen (5 % in Gruppe I, 2 % in Gruppe II) traten dagegen zahlenmäßig weit in den Hintergrund.

2) Hinsichtlich einiger anamnestischer, klinischer und laborchemischer Parameter ließen sich signifikante Differenzen zwischen beiden Altersgruppen feststellen, die auf einen unterschiedlichen Aktivitäts- und Kompensationsgrad der Zirrhosen in beiden Gruppen hinweisen:

   A n a m n e s t i s c h wurde von den jüngeren Patienten "Ikterus" (von ca. 2o % aus Gruppe I und 7 % aus Gruppe II), von den älteren Patienten "Obere Gastrointestinalblutung" (0 % aus Gruppe I, ca. 1o % aus Gruppe II) signifikant häufiger als Einweisungsgrund

angegeben.

Der klinische Befund ergab ein gehäuftes Vorkommen von Leberhautzeichen und starken Lebervergrößerungen bei Patienten der Gruppe I (Gruppe II in Klammer): Spider naevi wurden in Gruppe I bei 57 % (37 %) der Patienten gefunden, ein Palmar-/Fußballenerythem bei 26 % (11 %) der Patienten. Die perkutorisch in der Medioclavicularlinie ermittelte Lebergröße lag bei 42 % (17 %) der Patienten aus Gruppe I über 15 cm.

Dagegen wurde bei den älteren Patienten häufiger ein Ascites und mäßige Lebervergrößerungen festgestellt (Gruppe I in Klammer): 47 % (27 %) der Patienten der Gruppe II hatten einen Ascites entwickelt. 58 % (36 %) der älteren Patienten wiesen mäßige Lebervergrößerungen von 12-15 cm perkutorisch in der MCL auf.

Laborchemisch ergaben sich signifikante Unterschiede in der Bestimmung

- der Gesamteiweiß- und Albuminkonzentration (Gruppe I / Gruppe II):
  normale Gesamteiweißkonzentrationen wurden bei 8o % / 6o % der Patienten, normale Albuminkonzentrationen bei 57 % / 36 % der Patienten gefunden.
- der Aktivitäten der GOT und GLDH im Serum (Gruppe I / Gruppe II):
  normale GOT-Aktivitäten zeigten 11 % / 25 % der Patienten, mäßige Aktivitätsanstiege 49 % / 47 % der Patienten, starke GOT-Anstiege wurden bei 4o % / 28 % der Patienten festgestellt.
  Die GLDH-Konzentration lag bei 27 % / 59 % der Patienten im Normbereich, mäßige Anstiege waren bei 39 % / 27 % der Patienten und extreme Anstiege bei 34 % / 14 % der Patienten zu verzeichnen.
- der Hämoglobinkonzentration und Thrombozytenzahl (Gruppe I / Gruppe II):
  Hämoglobinwerte über 12 g/dl wurden bei 66 % / 48 %

der Patienten, Werte zwischen 1o-12 g/dl bei 11 % / 34 % der Patienten und Werte unter 1o g/dl bei 23 % / 18 % der Patienten gefunden.
Thrombozytenzahlen unter 15o ooo/ml wiesen 49 % / 68 % der Patienten auf.

Die erhobenen Daten weisen darauf hin, daß jüngere Patienten mit Leberzirrhose klinisch und laborchemisch durch ein florides Krankheitsgeschehen charakterisiert sind. Demzufolge betrug der Anteil sogenannter "stummer" Zirrhosen in dieser Patientengruppe nur etwa 25 %.
Demgegenüber ist der ältere Patient mit Leberzirrhose durch die Komplikationen der Erkrankung charakterisiert (ca. 5o % der Patienten). Die Floridität der Erkrankung ist meistens geringer und die Zahl stummer Zirrhosen lag hier bei rund 4o %.

6. L I T E R A T U R

(1) BECK, K.: Leberzirrhose.
In: Innere Medizin in Praxis und Klinik, 2. Aufl., Bd. IV, hrsg. von Hornbostel, H., Kaufmann, W., Siegenthaler, W., Thieme, Stuttgart 1978, p 15.238-254.

(2) BECK, K., CREUTZFELDT, W.:
Die Todesursachen bei der Leberzirrhose.
Acta Hepato-Splenologica, Vol. 1o, 91-1o9, Thieme, Stuttgart 1963.

(3) BODE, J.CH.: Die alkoholische Hepatitis, ein Krankheitsspektrum.
Internist 22, 536, (1981 a).

(4) BODE, J.CH.: Alkoholzirrhose - Klinik, Begleiterkrankungen und Therapie.
In: Akutes und chronisches Leberversagen, Bd. 25, hrsg. von Eckert, P., Liehr, H., Thieme, Stuttgart (1981 b), p 35-47.

(5) CHEVILOTTE, G., DURBEC, J.P., GEROLAMI, A., BERTHEZEME, P., BIDART, J.M., CAMATTE, R.:
Interaction between hepatitis B virus and alcohol consumption in liver cirrhosis.
Gastroenterology 85 (1), 141-5, 1983.

(6) CREUTZFELDT, W., BECK, K.:
Erhebungen über Ätiologie, Pathogenese, Therapieerfolge und Über-

lebenszeit an einem unausgewählten Krankengut von 560 Patienten mit Leberzirrhose.
Dtsch. Med. Wschr. 91, 682-689, 1966.

(7) DÖLLE, W.: Leberschäden durch Arzneimittel.
In: Innere Medizin in Praxis und Klinik, 2. Aufl., Bd. IV, hrsg. von Hornbostel, H., Kaufmann, W., Siegenthaler, W., Thieme, Stuttgart 1978, p 15.266-15.273.

(8) EDDLESTONE, A., WILLIAMS, R.:
HL-A system and liver disease.
In: Progress in liver diseases, 6. Aufl., hrsg. von Popper, H., Schaffner, F., Grune und Stratton, New York, 1979, p 285-299.

(9) EISENBURG, J.: Epidemiologie, Pathogenese und Klinik der alkoholischen Leberschäden.
In: Klinische Hepatologie, hrsg. von Kühn, H.A., Wernze, H., Thieme, Stuttgart 1979, p 6.133-6.152.

(10)ELLIS, G., GOLDBERG, D.M., SPOONER, R.J.:
Serumenzyme tests in diseases of the liver and biliary tract.
Am J Clin. Path., Vol. 70, 248-58, 1978.

(11)EPPLE, A., KÜHN, H.A., LIEHR, H.:
Ätiologie, Komplikationen und Prognose der Leberzirrhose.
Med. Welt, Bd. 27/Heft 16, 727-33, 1976.

(12) FILIPPINI, L.: Leberschäden durch Alkohol.
Wilhelm Goldmann Verlag, München
1971, p 59-67, p 1o8-155.

(13) FRANK, H., LEODOLTER, I.:
Leberzirrhose.
Dtsch. Med. Wschr. 32, 1291-96,
1971.

(14) FRANKEN, F.H., MOHR, D.:
Katamnestische und klinische Untersuchungen zur Prognose der Zirrhose.
Acta Hepato-Splenologica, Vol. 16,
185-96, 1969.

(15) GESUNDHEITSWESEN FACHSERIE 12:
Reihe 1: Ausgewählte Zahlen für das Gesundheitswesen 1977.
hrsg. vom Statistischen Bundesamt
Wiesbaden, Kohlhammer, Stuttgart
1977, p 36.

(16) GIGGLBERGER, H.: Zur Ätiologie der Leberzirrhose.
Acta Hepato-Splenologica, Vol. 15,
415-23, 1968.

(17) GIGGLBERGER, H.: Zur Klinik der Leberzirrhose.
Acta Hepato-Splenologica, Vol. 16,
34-46, 1969.

(18) HOLZNER, H., RISSEL, E., SPRINGER, K.:
Zur Ätiologie und Todesursache der verschiedenen Formen der Leberzirrhose.
Dtsch. Med. Wschr. 81, 264-67, 1956.

(19) JUNGE, U.: Leberschäden durch Alkohol. Zeitschrift für Allgemeinmedizin 57, Heft 21, 1443-48, 1981.

(2o) KALK, H.: Zirrhose und Narbenleber. 2. Aufl., Enke, Stuttgart 1957, p 32-46.

(21) KNOBLAUCH, M.: Erkrankungen der Leber. In: Praktische Gastroenterologie, 6. Aufl., hrsg. von Hafter, E., Thieme, Stuttgart 1978, p 482-57o.

(22) KULPE: zit. nach Luchmann, A.: Medizinische Problematik des Alkoholismus. Öffentliches Gesundheitswesen; 793-98, 198o.

(23) LIEBER, C.S.: To drink (moderately) or not to drink. New England Journal of Medicine 3o (3), 1984, p 846-848.

(24) LIEHR, H., SEELIG, H.-P., SEELIG, R.: Hepatitis NonA/NonB. Zeitschrift für Gastroenterologie, 22 (3), 129-38, 1984.

(25) LUCHMANN, A.: Medizinische Problematik des Alkoholismus. Öffentliches Gesundheitswesen 42, 793-98, 198o.

(26) MACHNIK, G., PEUKERT, M.: Zur Häufigkeit der Leberzirrhose im Obduktionsgut. Zentralblatt Allgemeine Pathologie

und pathologische Anatomie 127 (1-2), 33-38, 1983.

(27) MAIER, K.P.: Hepatitis - Hepatitisfolgen. Thieme, Stuttgart 1981, p 79.

(28) MARCHESINI, G., ZOLI, M., DONDI, D., CECCHINI, L., ANGIOLINI, A., BIANCHI, F.B., PISI, E.:
Prevalence of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhotics and relationship to plasma amino acid imbalance.
Digestive Diseases and Sciences, Vol. 25, 763-68, 198o.

(29) MAROSI, L., FERENCI, P., DRAGOSICS, B., KISS, F., POLLAK, CH., MINAR, E.:
Zur Prognose der Leberzirrhose: Ergebnisse einer 14-jährigen klinischen Folgestudie.
Schw. Med. Wschr., 113 (43), 1586-92, 1983.

(3o) MARTINI, G.A., BODE, J.CH.:
Zur Epidemiologie der Leberzirrhose.
Internist 3, 84-93, 197o.

(31) MEZEY, E.: Alcoholic liver disease.
In: Progress in liver diseases, Vol.7, hrsg. von Popper, H., Schaffner, F., Grune und Stratton, New York 1982, p 555-572.

(32) MILLS, P.R.: Evidence of previous hepatitis-B-virus infection in alcoholic cirrhosis.
J.Br. Med. (Clin.Res.), 437-8, 1981.

(33) MILLWARD-SADLER, [illegible]:
Cirrhosis: an appraisal.
In: Liver and biliary disease, hrsg. von Wright, R., Alberti, K.G., Karran, S., Millward-Sadler, G.H.
Saunders Company, London 1979, p 688-714.

(34) MORGAN, M.Y., SHERLOCK, S.:
Sex-related differences among 1oo patients with alcoholic liver disease.
J.Br. Med., 939-41, 1971.

(35) MÜTING, D.: Leberzirrhose.
In: Leber- und Gallenwegserkrankungen, hrsg. von Müting, D., Fischer, R., Schattauer Verlag, 1982, p 2o3-227.

(36) NEUMAYR, A.: Die körperliche Untersuchung.
In: Klinische Hepatologie, hrsg. von Kühn, H.A., Wernze, H., Thieme, Stuttgart 1979, p 4.2-4.8.

(37) OHNISHI, K., GOTO, N., IIDA, S., JWAMA, S., KIMURA, K., KOTOTA, K., MISHIMA, A., MUSHA, H., NOMURA, F., OKUDA, K., TAKASHI, M.:
The effect of chronic habitual alcohol intake on the development of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma.
Cancer 49, 672-77, 1982.

(38) PÉQUIGNOT, G.: Die Rolle des Alkohols bei der Ätiologie der Leberzirrhosen in Frankreich.
Münchner Med. Wschr. 1o3, 1464-68, 1961.

(39) RICHTERICH, R.: Enzymdiagnostik der Leberkrankheiten. In: Leberkrankheiten beim Kind. Päd.-Fortbildungskurse, Vol. 15, Karger, Basel 1965, p 17-3o.

(4o) RIVA, G.: Zur Ätiologie der Leberzirrhose. Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 16, 65-77, 196o.

(41) RUF-BÄCHTIGER, L.: Zur Prognose der Leberzirrhose. Schweiz. Med. Wschr. 3 (97), 74-78, 124-28, 1967.

(42) SAUNDERS, J.B.: Do women develop alcoholic liver disease more readily than men. J. B. Med., 114o, (1981 a).

(43) SAUNDERS, J.B.: A 2o-year prospective study of cirrhosis. J. Br. Med., 263, (1981 b).

(44) SCHARF, R.E., HEISIG, S., SCHNEIDER, W., SCHRAMM, W.: Thrombozytopenie bei Leberzirrhose. Klin. Wschr. 61 (4), 7o3-8, 1983.

(45) SCHENKER, S.: Alcoholic liver disease: Evaluation of natural history and prognostic factors. Hepatology Vol. 4, supplement, 37s-43s, 1984.

(46) SCHMIDT, P.M.: Anomalies hématologiques dans la cirrhose éthylique. Schweiz. Med. Wschr. 113 (29), 1o25-3o, 1983.

[4] [illegible], S.: Diseases of the liver and biliary system.
3. Aufl., Oxford 1963, p 387-419.

[5] [illegible], S.: Alcohol and alcoholism, the relation between alcohol consumption and damage.
J. Br. Med. (283), 895-98, 1981.

[6] [illegible], J.L., MAGNERN, J., JANOSON, B., PUET, T., [illegible], S.S., VAN THIEL, D.H., WHITESIDE, T.: Altered immunity in male patients with alcoholic liver disease - evidence of defective immune regulation.
Alcoholism 4 (2), 199-2o6, 198o.

[7] [illegible], S.D., [illegible], J.S., HEGEDUS, A.M., SCHADE, [illegible], STARZL, T.E., THIEL VAN, D.H.: Nonalcoholic cirrhosis associated with neuropsychological dysfunction in the absence of overt evidence of hepatic encephalopathie.
Gastroenterology 86 (6), 1421-27, 1984.

[8] [illegible], H.: Die Alkoholhepatitis.
Internist 2o, 179-184, (1979 a).

[9] [illegible], H.: Morphologie und Pathogenese der Leberzirrhose.
In: Klinische Hepatologie, hrsg. von [illegible], H.-J., Wernze, H., Thieme, Stuttgart (1979 b), p 6.3o4-6.31o.

[1o] [illegible], H.: Leberkrankheiten.
Springer, Berlin 1982, p 288-3oo.

(54) THOMSON, A.D.: Cirrhosis of the liver.
The Practictioneer (225), 449, 1981.

(55) TYGSTRUP, N., RANEK, L.:
Klinische Aspekte der Zirrhose.
In: Klinische Hepatologie, hrsg. von
Kühn, H.A., Wernze, H., Thieme,
Stuttgart 1979, p 6.311-6.322.

(56) WERNER, K., LELBACH, M.D.:
Epidemiology of alcoholic liver
disease.
In: Progress in liver diseases,
5. Aufl., hrsg. von Popper, H.,
Schaffner, F., Grune und Stratton,
New York 1976, p 494-515.

7. D A N K

Meinen aufrichtigen Dank erweise ich
Herrn Prof. Dr. med. K.P. Maier
für die Überlassung der Thematik, die vielen hilfreichen Ratschläge und Anregungen sowie für das ständige Interesse und die Bereitschaft, auftretende Probleme gemeinsam zu diskutieren.

Mein besonderer Dank gilt auch
Herrn Prof. Dr. med. G. Schneider und
Herrn Prof. Dr. med. W. Dölle
für die tatkräftige Unterstützung bei der Beschaffung der Patientendaten aus Esslingen bzw. Tübingen.

Herrn Dr. rer. nat. R. Maulbetsch
danke ich vielmals für die hilfreiche Beratung und die Bereitstellung des statistischen Datenmaterials.

8. LEBENSLAUF

BIRGIT STEIMER

Geburtstag:	13. März 1959
Geburtsort:	Nellingen a.F.
Eltern:	Heinz und Emma Steimer

Ausbildung:

April 1966 - Juli 1969:	Klosterhofschule in Nellingen a.F.
August 1969 - Mai 1978:	Otto-Hahn-Gymnasium in Ostfildern 2
seit Wintersemester 1978/79:	Studium der Medizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

Prüfungen:

5.5.78:	Reifeprüfung
26.8.8o:	Ärztliche Vorprüfung
27.8.81:	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
2o.3.84:	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
24.4.85	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung